

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

21 octobre 2020

711

MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

RAISON ET SENTIMENTS

Cirrhose hépatique et infections
bactériennes

Gazométrie artérielle: sûre et bien
réalisée?

Lactate et ischémie mésentérique aiguë

Syndromes de microangiopathie
thrombotique

Fibrillation auriculaire inaugurale
et sepsis: anticoagulation?

Neutropénies fébriles traitées par
facteurs de croissance granulocytaire

Épuration extrarénale continue:
anticoagulation au citrate

Formation infirmière en équipe mobile
de soins palliatifs intrahospitalière

Primes: passer du traitement sympto-
matique au traitement étiologique!

Volume 16, 1961-2020
ISSN 1660-9379



RMS

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 thérapeutique 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, et al. 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, 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, 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, et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: A systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. *Carbohydr Polym* 2019; 222: 114984. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.114984. Epub 2019 Jun 20. **6.** Stellavato A, Restaino OF, Vassallo V, 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'ostéoarthrose. 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



Caring Innovation

ÉDITORIAL

- 1963** Raison et sentiments. *J. Stirnemann, T. Agoritsas, S. Carballo, P. Darbellay-Farhoumand, O. Grosgrün, C. Marti, M. Nendaz, J. Serratrice et J.-L. Reny*

MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

- 1965** Cirrhose hépatique et infections bactériennes. *K. C. Perdakis, N. Goossens et S. Carballo*
- 1970** La gazométrie artérielle est un geste fréquent; mais est-elle sûre, fiable, et bien réalisée? *E. Muradbegovic et J. Stirnemann*
- 1974** Lactate et ischémie mésentérique aiguë: utilité diagnostique. *M. Maulini, D. J. Yan, N. Buchs et M. Nendaz*
- 1983** Approche pragmatique des syndromes de microangiopathie thrombotique. *A. Brunner, J. Serratrice et S. Carballo*
- 1988** Fibrillation auriculaire inaugurale lors d'un sepsis: y a-t-il une indication à une anticoagulation? *A. Dominati, J. Serratrice et M. Namdar*
- 1995** Facteurs de croissance granulocytaire dans le traitement curatif des neutropénies fébriles. *E. Buchs, Y. Chalandon, A. Friedlaender, J. Stirnemann et T. Agoritsas*
- 1964** Résumés des articles
- 2001** QCM d'autoévaluation

MÉDECINE INTENSIVE

- 2002** Anticoagulation régionale au citrate pour l'épuration extrarénale continue. *E. Bezençon, C. Ferlay, K. Alouazem, V. Plouhinec et A. G. Schneider*

IMMERSION COMMUNAUTAIRE

- 2007** Les étudiant-e-s de médecine mènent une recherche dans la communauté. *J.-B. Daepfen, J. Gaume, P. Bodenmann, T. Buclin, A. Fauvel, S. Paroz, D. Widmer et M. Baumann* – Déné de grossesse: «Mais comment est-ce possible?», mieux informer pour désigmatiser. *B. Tas, E. Tchakovski, G. Leite Costa, N. Jerad et S. Benghalem* – Utilisation de tissus par des adolescentes durant les menstruations à Mangalore, Inde. *A. Dioguardi, D. E. Rodrigues, V. Gottreux Barron, E. Orita et S. Zesiger* – Don d'organes et consentement présumé: une fausse bonne idée? *N. Grin, F. Panosetti, M. Raccaud, M. Seksig et T. Steinauer* – Proches aidant-e-s, héros du quotidien. Soutien psychologique, financier et social pour les proches aidant-e-s dans le canton de Vaud. *N. Béguin, P. Ducraux, L. Khan, J. Turin et R. van der Linden*

SOINS PALLIATIFS

- 2012** Formation infirmière d'une année en équipe mobile de soins palliatifs intrahospitalière: quel bilan? *C. Matis, D. Ducloux, A. Ougier-Bouilloux et H. Guisado*

TRIBUNES

- 2015** Campagne zéro «patient brancard» aux urgences en France: quel enseignement? *T. Schmutz, P.-N. Carron, V. Ribordy et F. Braun*
- 2017** Primes: passer du traitement symptomatique au traitement étiologique! *P. Eggmann et M. Matter*

POINT DE VUE

- 2018** Covid: l'alerte lancée à l'exécutif par le Conseil scientifique français. *J.-Y. Nau*

BLOC-NOTES

- 2020** Que reste-t-il des corps? *B. Kiefer*

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.-; méde-
cins assistants et étudiants:
198.-; institutionnel: 349.- par an
Institutions (accès électronique)
en Suisse et à l'étranger: contacter
pub@medhyg.ch

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

Tirosint® Solution

Liquide et sans barrières.



Boire au lieu de déglutir.

www.thyroid-ibsa.swiss



Pour le traitement de l'hypothyroïdie.

- Le passe-partout pour un traitement individuel sur mesure de:
 - nourrissons et petites enfants,
 - patients avec difficulté de déglutition ou peur des comprimés,
 - patients atteints de malabsorption de LT4,^{1, 2, 3}
 - et tous les autres patients hypothyroïdiens.
- Pour chaque patient le dosage approprié.⁴

(1) Laurent et al. Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L-thyroxine replacement or suppressive therapy: a meta-analysis. *Endocrine* 2018, 61(1): 28–35. (2) Fallahi et al. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: a prospective study. *Endocrine* 2016, 52: 597–601. (3) Virili C, Giovanella L, Fallahi P, Antonelli A, Santaguida MG, Centanni M, Trimboli P. Levothyroxine therapy: changes of TSH Levels by Switching Patients from Tablet to Liquid Formulation. A Systematic Review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2018, 9(10): 1–6. (4) Atreya et al. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *MedGenMed* 2005, 7(1): 4.

C : levothyroxinum natrium 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg par ampoule-monodose. I : substitution de l'hormone thyroïdienne pour adultes et enfants en cas d'hypothyroïdie, traitement suppressif en cas de néoplasme thyroïdien, thérapie adjuvante en cas d'hyperthyroïdie, test de fonction thyroïdienne. P : dose initiale 25–50 µg par jour et adaptation du dosage selon les tests de laboratoire après 2–4 semaines. CI : hypersensibilité à un des composants, insuffisance rénale ou hypophysaire non traitée, infarctus cardiaque récent, angina pectoris, insuffisance cardiaque avec tachycardie. EI : en cas de surdosage : tachycardie, tremblements, nervosité, hyperhidrose, perte pondérale. INT : antidiabétiques, cardiotoniques glycosidés, catécholamines, sympathomimétiques, antidépresseurs tricycliques, phénytoïne, dérivés de la coumarine, contraceptifs oraux, préparation contenant du fer ou de l'aluminium, calcium, colestyramine, colestipol, salicylés, furosemide, clofibrate, anticoagulants oraux, phénylbutazone, médicaments contenant du ritonavir, inducteurs des enzymes hépatiques, amiodarone, propranolol, sels de lithium, iodures. PR : emballage blister de 30 et de 90 ampoules-monodoses. Liste B.

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

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



Caring Innovation



Articles publiés
sous la direction de

JEAN-LUC RENY

Médecin-chef

Service de médecine
interne générale
Département de
médecine
HUG, Genève

Raison et sentiments

Dr JÉRÔME STIRNEMANN, Pr THOMAS AGORITSAS, Dr SEBASTIAN CARBALLO,
Dre PAULINE DARBELLAY-FARHOUMAND, Dr OLIVIER GROSGURIN, Dr CHRISTOPHE MARTI,
Pr MATHIEU NENDAZ, Pr JACQUES SERRATRICE et Pr JEAN-LUC RENY

«Ce soir, je n'en peux plus, je vais rentrer tôt... il est 21 h 00... La banderole à l'entrée de l'hôpital disant "MERCI" devant l'entrée et les applaudissements qui résonnent dans la rue me font pleurer... mes sentiments s'entrechoquent: fierté, sentiment d'utilité, mais aussi tristesse, lassitude, impuissance, injustice... Les enfants sont à la maison, seuls, ils ont déjà mangé... je ne les ai pas beaucoup vus durant cette crise. Plus grand-chose dans le frigo... Un sandwich en regardant la rediffusion des infos: "les soins intensifs sauvent des vies"... c'est vrai... mais je me dis que les services de médecine interne aussi... et en nombre bien plus important... pourquoi n'en parle-t-on pas ? Pourquoi le Service de médecine interne n'a-t-il pas la même reconnaissance? Nos équipes en auraient vraiment besoin. Elles ont été tellement dévouées durant cette crise!».

Ce vécu est celui rapporté par l'un de nos collègues qui a eu le courage de décrire «sa période Covid» et dans lequel nous pouvons toutes et tous retrouver un ou plusieurs sentiments évoqués.

Afin de mettre en lien nos sentiments avec la réalité, nous sommes allés un pas plus loin, en conduisant des analyses qualitatives et quantitatives¹ ainsi que des retours d'expériences structurés. Cela a permis de tirer des leçons de cette première étape de la pandémie Covid-19.

Malgré les difficultés, le soutien de notre gouvernance a toujours été sans faille. Ainsi, par exemple, les développements informatiques ont été très efficaces grâce à une boucle de type PDCA (Plan-Do-Check-Act) rapide et continue, fruit d'une interaction permanente entre unités cliniques et développeurs informatiques dont la disponibilité et les priorités ont été revues et ont permis de gagner en efficacité.

Sur le plan de l'organisation clinique, les décisions de la gouvernance hospitalière ont

été initialement appliquées au prix d'efforts et d'un stress important. Une meilleure communication et surtout les préavis venant du terrain avant les décisions institutionnelles ont apporté une nette amélioration, tellement évidente a posteriori.

Nous avons aussi pu décrire les difficultés de coordination dans d'autres domaines tels que la recherche clinique qui a vu fleurir des protocoles sans concertation initiale, en oubliant parfois celles et ceux qui étaient au front et n'avaient pas forcément le loisir d'en écrire. Une annonce des nouveaux protocoles avant soumission à la commission d'éthique a été mise en place et a permis de développer des collaborations.

L'intégration d'équipes médico-soignantes de tous horizons et l'harmonisation des prises en charge ont été rendues possibles grâce à une présence accrue des cadres sur le terrain, au développement de recommandations évolutives en temps réel et à une faculté d'adaptation humaine exceptionnelle.

Dans notre métier, pour lequel la vocation joue un rôle important, il ne s'agit pas de faire un choix entre raison et sentiments comme dans le film éponyme oscarisé en 1996. Il est au contraire important d'exprimer les sentiments, de les prendre en compte et de les intégrer afin d'améliorer notre compréhension des événements pour renforcer la cohésion d'équipe et nos collaborations.

Nous tenons à remercier toutes les collaboratrices et tous les collaborateurs de notre Service de médecine interne générale et à leur rendre hommage, de même qu'à toutes celles et tous ceux qui nous ont rejoints transitoirement, parfois bénévolement, tout métier et tout âge confondus. Toutes et tous ont offert leur «raison», permettant d'accomplir nos tâches avec professionnalisme, et leurs «sentiments», sources de partage et d'humanité.

**IL EST IMPORTANT
D'EXPRIMER LES
SENTIMENTS, DE
LES PRENDRE EN
COMPTE ET DE
LES INTÉGRER
POUR RENFORCER
LA COHÉSION**

Bibliographie

1
Carballo S, Agoritsas T, Darbellay Farhoumand P, et al. Covid-19: réorganisation sous toutes ses formes dans un hôpital universitaire. Forum Med Suisse 2020;20:390-5.

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1988-94

Fibrillation auriculaire inaugurale lors d'un sepsis: y a-t-il une indication à une anticoagulation?

A. Dominati, J. Serratrice et M. Namdar

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente chez les patients en sepsis admis aux soins intensifs. L'indication à une anticoagulation au long cours se fonde sur des recommandations d'experts qui proposent une anticoagulation thérapeutique pour les FA de plus de 48 heures, compte tenu de données populationnelles. Or, la majorité de ces FA inaugurales semblent durer moins longtemps. La sévérité du sepsis, les médicaments administrés, la présence d'une voie veineuse centrale sont autant de facteurs de risque de survenue. S'y ajoute un risque hémorragique accru, rendant difficile l'application des recommandations usuelles. Nous allons, dans cette revue de littérature, nous intéresser aux facteurs de risque, au pronostic et à l'indication d'une anticoagulation au long cours de la FA inaugurale dans cette population.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1965-9

Cirrhose hépatique et infections bactériennes

K. C. Perdakis, N. Goossens et S. Carballo

La cirrhose, résultat d'une maladie chronique du foie, est grevée d'une mortalité élevée. Les causes les plus fréquentes sont les hépatopathies alcoolique et dysmétabolique ainsi que les hépatites virales B et C. Les infections bactériennes sont une cause fréquente de complication de la décompensation cirrhotique. Il est estimé que 25 à 35% des patients en décompensation cirrhotique présentent une infection à leur admission ou durant le séjour hospitalier. Les conséquences de l'infection bactérienne chez un patient cirrhotique sont considérables. L'évidence soutient l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique, mais la présence de plus en plus fréquente de germes avec des profils de résistance étendus pousse à recourir aux antibiotiques à large spectre.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1995-2000

Facteurs de croissance granulocytaire dans le traitement curatif des neutropénies fébriles

E. Buchs, Y. Chalandon, A. Friedlaender, J. Stirnemann et T. Agoritsas

La neutropénie fébrile secondaire à une chimiothérapie nécessite une hospitalisation dans 20 à 30% des cas, et est alors associée à une mortalité supérieure à 10%. Les patients hospitalisés pour une neutropénie fébrile nécessitent des mesures d'isolement strictes, avec parfois des répercussions non négligeables sur les plans physique et psychique. Les facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) tiennent une place bien établie dans les préventions primaire et secondaire de la neutropénie liée aux cycles de chimiothérapie. Cependant, la place des G-CSF dans le traitement curatif de la neutropénie fébrile postchimiothérapie semble moins claire. Cet article a pour but de résumer l'évidence et discuter des recommandations actuelles dans cette indication thérapeutique.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1983-7

Approche pragmatique des syndromes de microangiopathie thrombotique

A. Brunner, J. Serratrice et S. Carballo

A lors que la physiopathologie de la microangiopathie thrombotique est de mieux en mieux comprise, la gestion de cette entité en aigu et les différentes options thérapeutiques à disposition restent moins claires. Son identification précoce est indispensable pour permettre une amélioration du pronostic. En l'absence de traitement, le taux de mortalité est très élevé, et ce dans les premiers jours qui suivent le diagnostic. Cet article a pour objectif de permettre une synthèse des stratégies diagnostique et thérapeutique à adopter devant une suspicion de microangiopathie thrombotique chez l'adulte.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1974-9

Lactate et ischémie mésentérique aiguë: utilité diagnostique

M. Maulini, D. J. Yan, N. Buchs et M. Nendaz

L' ischémie mésentérique aiguë est un diagnostic rare au taux de mortalité très élevé. Elle est souvent suspectée en cas de douleurs abdominales sévères et disproportionnelles aux résultats de l'examen physique. Le diagnostic définitif s'obtient par angio-CT et exploration chirurgicale, mais le dosage du L-lactate intervient fréquemment lors de la stratégie diagnostique au moment de la suspicion clinique. Cet article met en évidence qu'il n'existe pas de marqueur biologique unique suffisamment sensible et spécifique pour confirmer ou exclure une ischémie mésentérique aiguë. Le dosage du L-lactate est rapide, mais sa performance diagnostique ne permet pas de surseoir à l'angio-CT, et ce quelle que soit la probabilité clinique prétest d'ischémie mésentérique. Ces conclusions sont soutenues par les recommandations des sociétés de chirurgie.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1970-3

La gazométrie artérielle est un geste fréquent; mais est-elle sûre, fiable, et bien réalisée?

E. Muradbegovic et J. Stirnemann

Effectuer une gazométrie artérielle est un geste faisant partie du quotidien du médecin interniste hospitalier. Cela apporte des informations cruciales sur l'équilibre acido-basique, l'oxygénation et la qualité des échanges gazeux, mais aussi sur d'autres paramètres biologiques. Néanmoins, la réalisation de ce geste reste souvent douloureuse pour le patient et comporte certains risques potentiels. Cet article a pour objectif une mise à jour des connaissances sur le sujet et d'évaluer le niveau de précision des analyses au lit du malade (point-of-care tests).

Cirrhose hépatique et infections bactériennes

Dr KONSTANTINOS CÉDRIC PERDIKIS^a, Dr NICOLAS GOOSSENS^{b,1} et Dr SEBASTIAN CARBALLO^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1965-9

La cirrhose, résultat d'une maladie chronique du foie, est grevée d'une mortalité élevée. Les causes les plus fréquentes sont les hépatopathies alcoolique et dysmétabolique ainsi que les hépatites virales B et C. Les infections bactériennes sont une cause fréquente de complication de la décompensation cirrhotique. Il est estimé que 25 à 35% des patients en décompensation cirrhotique présentent une infection à leur admission ou durant le séjour hospitalier. Les conséquences de l'infection bactérienne chez un patient cirrhotique sont considérables. L'évidence soutient l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique, mais la présence de plus en plus fréquente de germes avec des profils de résistance étendus pousse à recourir aux antibiotiques à spectre large.

Bacterial infections in the context of chronic liver disease

Cirrhosis results from chronic liver disease and is associated with a high mortality. The most frequent causes for chronic liver disease include alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease and viral hepatitis B and C. Bacterial infections often complicate decompensated cirrhosis. It is estimated that up to 35% of patients with decompensated cirrhosis have an infection at admission or during hospital stay. There are considerable consequences to these bacterial infections. Whilst evidence supports the use of prophylactic antibiotics, the emergence of multi-resistant bacteria is changing the spectrum of antibiotics that have to be used.

INTRODUCTION

Les maladies hépatiques sont une cause importante de morbidité et mortalité.¹ En 2016, la prévalence des maladies du foie sur le continent européen variait entre 447 et 1100 pour 100 000 cas.² La cirrhose, résultat d'une maladie chronique du foie, est directement liée à cette mortalité.^{2,3} Les causes les plus fréquentes d'hépatopathie chronique sont la maladie alcoolique du foie, la stéatopathie dysmétabolique et les hépatites virales B et C.^{2,3} Il existe d'autres étiologies telles que les maladies autoimmunes, vasculaires, génétiques ainsi que certains toxiques ou médicaments.

L'histoire naturelle de la cirrhose est caractérisée par une phase asymptomatique compensée suivie d'une phase décompensée, marquée par le développement de signes cliniques, les plus fréquentes étant l'ascite, l'hémorragie, l'encéphalopathie et l'ictère.⁴

Il est estimé que 25 à 35% des patients en décompensation cirrhotique présentent une infection à leur admission ou durant le séjour hospitalier.⁵ Les conséquences de l'infection bactérienne sont multiples et incluent l'entité anglo-saxonne acute-on-chronic liver failure (ACLF) grevée d'une haute mortalité.^{6,7} Ainsi, la prise en charge rapide et adéquate de l'infection bactérienne est essentielle.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CIRRHOSE ET DES INFECTIONS BACTÉRIENNES

L'architecture de base du foie est faite de lobules, avec une veine centrolobulaire longée par des travées hépatocytaires séparées par les espaces sinusoides jusqu'aux espaces portes.⁸ Les atteintes chroniques déclenchent une fibrose. Les hépatocytes atteints relâchent des éléments proinflammatoires dont les damage-associated patterns (DAMP) (biomolécules de l'hôte pouvant causer et perpétuer une réponse inflammatoire à la suite de dégâts cellulaires de nature non infectieuse) qui, avec les cellules immunitaires, activent la transdifférenciation des cellules étoilées en myofibroblastes producteurs de collagène.^{8,9}

La cirrhose est définie histologiquement par une altération marquée de l'architecture du foie avec des nodules de régénération entourés de septa fibreux denses et d'une désorganisation des structures vasculaires. La dysfonction des cellules endothéliales cause une hausse de la pression intrahépatique qui conduit à l'hypertension portale.¹⁰ Les mécanismes compensatoires sont la formation de circulations collatérales et une augmentation des facteurs de vasodilatation au niveau splanchnique, qui peut devenir systémique et activer les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et sympathique, ainsi que la vasopressine.¹¹ La cirrhose implique donc des modifications hémodynamiques et inflammatoires chroniques.

L'état décompensé est défini par la présence d'une ascite, d'une hémorragie digestive haute, d'un ictère ou d'une encéphalopathie. La décompensation peut être engendrée par la progression de l'hépatopathie ou un événement tel que l'infection bactérienne.

L'origine des infections bactériennes chez le cirrhotique est complexe. Notons la dysfonction de la barrière intestinale (BI), la modification du microbiote, l'état d'immunodéficience, des facteurs génétiques et cliniques. La dysfonction de la BI augmente sa perméabilité et le risque de translocation d'éléments inflammatoires tels que les pathogènes-associated molecular patterns (PAMP) (biomolécules de l'hôte pouvant causer et perpétuer une réponse inflammatoire à la suite de

^aService de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 14, ^bService de gastroentérologie, HUG, 1211 Genève 14
sebastian.carballo@hcuge.ch

dégâts cellulaires de nature infectieuse). Des bactéries peuvent également transloquer. Chez les patients cirrhotiques, on retrouve des modifications quantitatives du microbiote et une dysbiose.^{12,13} La formation des sels biliaires est perturbée et leur flux vers les intestins diminue. Ce changement influence le microbiote et la composition des sels biliaires.¹⁴ On constate une augmentation des bactéries productrices de l'enzyme synthétisant des acides biliaires secondaires, ce qui cause une diminution de l'expression de la voie de signalisation du récepteur nucléaire farnésioïde X (FXR).¹⁵ Cette voie participe à la production du mucus, à la synthèse de peptides antimicrobiens et au maintien de l'intégrité de la barrière hémato-intestinale (figure 1).¹⁴ La cirrhose induit également un état d'immunodéficience de l'immunité acquise et innée. Les altérations architecturales causent une atteinte du système réticulo-endothélial et l'atteinte des hépatocytes compromet leur capacité de synthèse des protéines tels que les pattern-recognition receptors (PRR) qui permettent d'opsoniser les pathogènes.¹⁶

Parmi les facteurs cliniques de risque d'infection, citons l'insuffisance hépatique, l'ascite, les hémorragies digestives, un faible taux de protéines dans l'ascite ainsi qu'un antécédent de péritonite bactérienne spontanée (PBS).¹⁷

INFECTIONS BACTÉRIENNES CHEZ LE CIRRHOTIQUE ET STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE

Le taux de progression d'une cirrhose compensée à une cirrhose décompensée est de 5 à 7% par année.¹⁸ Le retour à

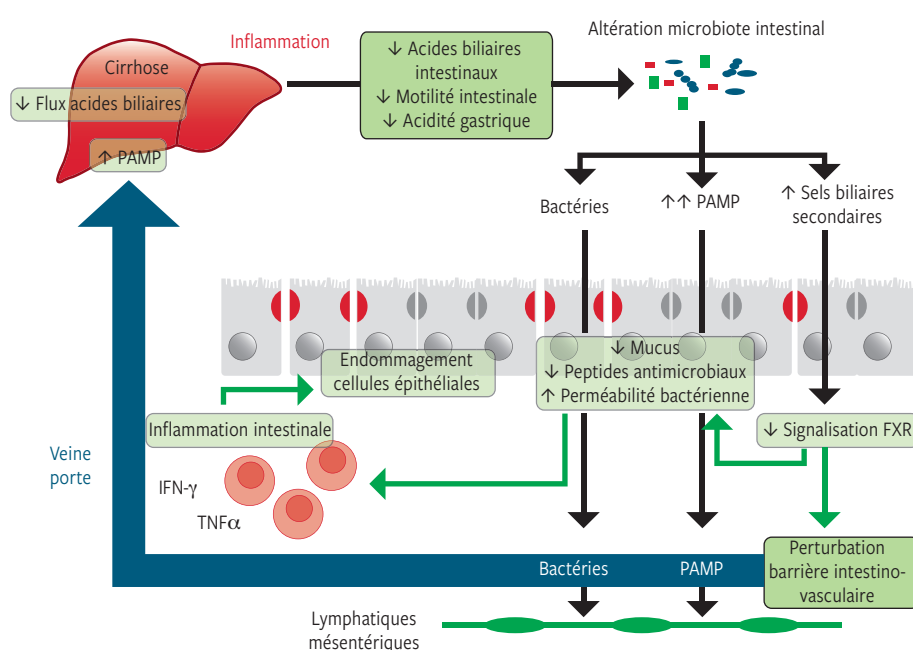
un état compensé nécessite la prise en charge de l'étiologie et des complications.

La PBS est l'infection spontanée la plus fréquente. Dans une étude de 1302 patients hospitalisés avec cirrhose et une infection, 27% présentent une PBS, suivie par les infections du tractus urinaire (22%), les pneumonies (19%).¹⁹ D'autres infections sont les bactériémies (8%) et les infections cutanées (8%). La moitié des infections sont communautaires alors qu'un quart sont secondaires à une prise en charge médicale et le dernier quart lié à une hospitalisation.¹⁹

Les germes les plus fréquents sont des bacilles Gram négatif avec une part grandissante de coques Gram positif, ceci depuis l'introduction de l'antibiothérapie prophylactique.²⁰ La PBS est définie par la présence d'une infection du liquide d'ascite sans présence d'une source infectieuse intra-abdominale traitée chirurgicalement. Elle peut être asymptomatique et le diagnostic se base sur la paracentèse du liquide. La meilleure sensibilité pour le diagnostic est la présence de > 250 neutrophiles polymorphonucléaires (PMN)/mm³ et la meilleure spécificité avec > 500 PMN/mm³.²¹ Le diagnostic précoce d'une PBS est important car un retard augmente la mortalité.²² La culture en microbiologie du liquide d'ascite est primordiale afin d'adapter l'antibiothérapie même si près de 60% des cultures sont stériles.²¹ Il est recommandé d'effectuer des hémocultures en parallèle, l'association avec une bactériémie étant de moins bon pronostic.²³ Une culture d'ascite positive avec un nombre de PMN inférieur à 250 par mm³ est définie comme la bactériascite.

FIG 1 Disruption de l'axe intestino-hépatique dans la cirrhose

Les changements du microbiote sont principalement le résultat d'une diminution du flux des sels biliaires et d'une abondance de bactéries productrices d'acides biliaires secondaires, ce qui diminue la signalisation FXR. Il en résulte la production de mucus et de peptides antimicrobiens, ce qui réduit l'intégrité de la barrière intestino-vasculaire. FXR: récepteur farnésioïde X; IFN- γ : interféron gamma; PAMP: pathogens-associated molecular patterns; TNF α : facteur de nécrose tumorale alpha. \uparrow : augmentation; \downarrow : diminution.



(Adaptée de réf. 14).

Le traitement de la PBS dépend de son origine. L'origine communautaire implique en général des bacilles Gram négatif dont *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Les premières études ont été réalisées avec une antibiothérapie par des céphalosporines de 3^e génération, des quinolones ou l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Concernant la combinaison amoxicilline-acide clavulanique, peu d'études ont été réalisées et des effets secondaires hépatiques peuvent lui être imputés. Pour les quinolones, en raison de l'émergence de résistance, leur utilisation de manière empirique n'est pas recommandée. Ainsi, pour la PBS communautaire, il est recommandé de recourir de manière empirique à une céphalosporine de 3^e génération, voire, selon le profil de résistance du pays ou de la région, à une association pipéracilline-tazobactam.²⁴ En ce qui concerne la PBS hospitalière, on recommande la combinaison pipéracilline-tazobactam si la prévalence de germes multirésistants ou la sévérité de l'infection sont faibles (score Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) < 3 points). Autrement, un traitement par carbapénèmes est recommandé avec, selon la prévalence des germes Gram positif multirésistants, l'ajout d'un glycopeptide.²⁴ Il est important de se fier aux recommandations régionales ou hospitalières qui sont établies selon le profil des résistances.

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Il existe trois indications principales à l'utilisation des antibiotiques à visée prophylactique chez les patients cirrhotiques.

Hémorragies digestives hautes

L'hémorragie digestive haute est la complication la plus sévère. La mortalité reste élevée (15 à 25%) à 6 semaines et est plus élevée encore si l'hémorragie est associée à d'autres complications telles que les infections bactériennes.²⁵ Celles-ci sont observées dans plus de 50% des saignements et il est probable que l'hémorragie soit déjà présente avant. Une méta-analyse montre que l'antibioprophylaxie lors du saignement digestif haut chez les cirrhotiques diminue le risque d'infections bactériennes et améliore la survie.²⁶ Une méta-analyse plus récente retrouve également un effet bénéfique sur la mortalité toutes causes confondues (risque relatif (RR) : 0,79; intervalle de confiance (IC) 95% : 0,63-0,99; p = 0,03) et de la mortalité due à une infection bactérienne (RR : 0,43; IC 95% : 0,19-0,97; p = 0,04). Un effet bénéfique est retrouvé concernant le nombre d'infections bactériennes avec présence d'une hétérogénéité modérée (RR : 0,35; IC 95% : 0,26-0,47; p < 0,0001, I² à 32%). Il y en a également un sur le risque de nouveau saignement.²⁷

L'Association européenne pour l'étude du foie (European Association for the Study of the Liver (EASL)) recommande l'utilisation de céphalosporine de 3^e génération ou d'une quinolone selon le profil de résistance régionale, à débiter le plus tôt possible et pour une durée de 7 jours minimum.²⁴

Prophylaxie secondaire d'une péritonite bactérienne spontanée

La PBS est l'infection bactérienne la plus fréquente et lors d'une première PBS le risque de récurrence s'élève jusqu'à 70%.²¹

La prophylaxie secondaire intervient après un premier épisode de PBS. La décontamination du tube digestif par une antibiothérapie à faible absorption et ciblant notamment les bacilles Gram négatif a été testée dans une étude randomisée en double aveugle comparant des patients avec un antécédent de PBS, en comparant un placebo à la norfloxacine à la dose de 400 mg/jour. Le risque de récurrence à 1 an était de 20% dans le groupe sous norfloxacine versus 68% dans le groupe placebo.²⁸ Un autre essai comparant la rifloxacine 1 x/semaine à la norfloxacine 1 x/jour retrouve un risque de récurrence à 1 an de 26% sous norfloxacine versus 36% pour la rifloxacine.²⁹ La présence de germe résistant aux quinolones dans les selles des patients était observée. Plus récemment, une étude rétrospective réalisée sur des patients sous prophylaxie par norfloxacine a également montré 28,5% de récurrences de la PBS à 1 an (IC 95% : 20,2-37,5).³⁰ Sur les 30 récurrences de PBS, 14 cultures étaient positives, dont 10 avec des germes résistants aux quinolones et 3 des germes multirésistants. Sur les cultures positives, 45% sont des coques Gram positif.

Ceci étant, la PBS est grevée d'une mortalité élevée et l'EASL recommande une dose quotidienne de 400 mg de norfloxacine per os après une première PBS.⁵

Prophylaxie primaire d'une péritonite bactérienne spontanée

Il existe une corrélation entre la perte de l'activité d'opsonisation du liquide d'ascite lorsqu'il présente < 10 g/l de protéines et le risque de développer une PBS.³¹

Les premiers essais cliniques randomisés ont utilisé soit la ciprofloxacine, soit la norfloxacine en comparaison avec un placebo chez des patients avec un taux de protéines ≤ 15 g/l. Les résultats indiquent une diminution des récurrences de PBS, mais la qualité des études est souvent faible. Par la suite, des études cliniques randomisées se sont intéressées à la mortalité, dont une qui a démontré une amélioration de la survie à 3 mois sous norfloxacine, ceci pour des patients avec < 15 g/l de protéines et une cirrhose avancée.³²

D'autres antibiotiques ont été étudiés, dont la rifaximine et le triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX). Une méta-analyse a inclus un total de 10 études randomisées. Pour la récurrence de la PBS, la qualité de l'évidence est considérée comme modérée concernant l'utilisation des quinolones (ciprofloxacine et norfloxacine), alors que l'évidence pour la rifaximine est faible. Le TMP/SMX n'est pas supérieur au placebo et il n'existe pas d'étude le comparant à d'autres antibiotiques. La norfloxacine présente une supériorité par rapport au placebo, avec une diminution de la mortalité, alors que la ciprofloxacine et la rifaximine montrent un bénéfice non significatif par rapport au placebo. Aucun des antibiotiques n'a démontré une efficacité pour la prévention d'autres infections ni d'effet sur le syndrome hépatorénal. Leur utilisation au long cours semble bien tolérée mais les données sont rares.³³

La recommandation actuelle de l'EASL est l'utilisation d'une antibioprophylaxie primaire de norfloxacine à la dose de 400 mg/jour lors d'une cirrhose avancée avec un score de Child-Pugh ≥ 9 points et une bilirubine ≥ 3 mg/dl (soit ≥ 51 μmol/l), une ascite avec < 15 g/l de protéines ainsi qu'une insuffisance ré-

nale ($\geq 1,2$ mg/dl ou ≥ 100 μ mol/l) ou une hyponatrémie ≤ 130 mmol/l.²⁴

CIRRHOSES ET RÉSISTANCES BACTÉRIENNES

Malgré l'amélioration de la survie des patients cirrhotiques, les décès pour cause de sepsis augmentent.³⁴ Les raisons sont peu claires, mais la progression des résistances bactériennes est l'une des explications possibles. Les premières observations ont été établies sur les patients recevant des quinolones pour une prophylaxie avec la mise en évidence dans les selles de germes avec un profil de résistance.²⁰ On constate également l'émergence de coques Gram positif suite à l'augmentation de procédures invasives. Depuis le début des années 2000, on constate une augmentation marquée de la prévalence de bactéries multirésistantes (BMR).

Dans une étude multicentrique, on retrouve un total de 322 BMR, soit 34% des cultures positives, avec principalement des entérobactéries porteuses de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), des staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SARM), des entérocoques résistant à la vancomycine, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.¹⁹ Se retrouvent également 73 germes à résistance étendue, soit 8% des cultures positives dont des entérobactéries résistant aux carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Les facteurs de risque de BMR sont le jeune âge, la sévérité de la cirrhose, l'utilisation d'antibiotiques durant 5 jours au cours des 3 derniers mois, les procédures invasives dans le mois et l'exposition hospitalière. Cependant, il n'y a pas d'évidence de lien entre l'utilisation de quinolones à but prophylactique et l'augmentation des BMR.

L'antibiothérapie empirique des infections bactériennes doit prendre en compte la prévalence locale des germes et leurs profils de résistance.

CONCLUSION

Les infections bactériennes chez les patients cirrhotiques restent une cause importante de mortalité. Les mécanismes

qui conduisent au développement de l'infection bactérienne chez eux sont complexes. Les infections bactériennes sont un des éléments déclencheurs de l'acute-on-chronic liver failure (ACLF) grevée d'une mortalité élevée. La présence de plus en plus fréquente de germes avec des profils de résistance étendus pousse à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Malgré la présence d'une évidence modérée, le risque de mortalité lors du développement d'une infection comme la péritonite bactérienne spontanée est important et une antibioprophylaxie reste recommandée dans les situations bien définies. La surveillance épidémiologique des bactéries est primordiale afin d'utiliser l'antibiothérapie empirique de manière optimale lors d'infections avérées.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La cirrhose hépatique, résultat d'une maladie chronique du foie, est grevée d'une mortalité élevée
- Les causes les plus fréquentes d'hépatopathie chronique sont la maladie alcoolique du foie, la stéatopathie dysmétabolique et les hépatites virales B et C
- Les infections bactériennes sont une cause fréquente de complication de la décompensation cirrhotique. Il est estimé que 25 à 35% des patients avec une cirrhose décompensée présentent une infection à leur admission ou durant le séjour hospitalier
- L'évidence soutient l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique dans des situations spécifiques, mais la présence de plus en plus fréquente de germes avec des profils de résistance étendus pousse à recourir aux antibiotiques à spectre large
- La prophylaxie antibiotique est préconisée dans trois situations:
 - Les hémorragies digestives hautes
 - La prophylaxie secondaire d'une péritonite bactérienne spontanée
 - La prophylaxie primaire d'une péritonite bactérienne spontanée

1 Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol 2019;70:151-71.

2 *Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. J Hepatol 2018;69:718-35.

3 GBD Mortality 2013, Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385:117-71.

4 *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-60.

5 Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A

position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol 2014;60:1310-24.

6 Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. Gastroenterology 2010;139:1246-56.e1-5.

7 Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology 2013;144:1426-37.e1-9.

8 Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd (doi:10.1002/9781119237662); 2018.

9 Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. Cells 2020;9:875.

10 García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. J Hepatol 2012;57:458-61.

11 Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. J Hepatol 2007;46:927-34.

12 Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:1273-81.

13 Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. Nature 2014;513:59-64.

14 Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. J Hepatol 2020;72:558-77.

15 Wahlström A, Sayin Sama I, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. Cell Metab

2016;24:41-50.

16 Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014;61:1385-96.

17 Piano S, Brocca A, Mares S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. Liver Int 2018;38(Suppl.1):126-33.

18 Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. Hepatology 1987;7:122-8.

19 Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. Gastroenterology 2019;156:1368-80.e10.

20 Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002;35:140-8.

21 Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
22 Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1436-42.
23 Cho JH, Park KH, Kim SH, et al. Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Infect Dis* 2007;39:697-702.
24 **Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.

25 D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-93.
26 Bernard B, Grangé JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
27 Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review: Meta-analysis: antibiotics and cirrhotic gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509-18.
28 Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous

bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
29 Bauer TM, Follo A, Navasa M, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifaximin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356-61.
30 Marciano S, Dirchwolf M, Diaz JM, et al. Spontaneous bacterial peritonitis recurrence in patients with cirrhosis receiving secondary prophylaxis with norfloxacin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:540-6.
31 Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-6.
32 Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous

bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
33 Facciorusso A, Papagiouanni I, Cela M, Buccino VR, Sacco R. Comparative efficacy of long-term antibiotic treatments in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2019;39:1448-58.
34 Schmidt ML, Barritt AS, Orman ES, Hayashi PH. Decreasing mortality among patients hospitalized with cirrhosis in the United States from 2002 through 2010. *Gastroenterology* 2015;148:967-77.e2.

* à lire
** à lire absolument

Les meilleurs pronostics pour votre carrière.

De la fin des études à la retraite : grâce à l'Assurance des Médecins Suisses, les médecins bénéficient des meilleures solutions de prévoyance et d'une couverture du risque optimale à chaque étape de leur vie. Faites le check-up épargne : va-cooperative.ch



Couverture du risque



Prévoyance



Assurance des Médecins Suisses
société coopérative

Une prévoyance sûre.
Depuis 1926.

Partenaire de

les **Assureurs-médecins**

complet, sans souci, assuré

La gazométrie artérielle est un geste fréquent; mais est-elle sûre, fiable, et bien réalisée?

Dr EDIN MURADBEGOVIC^a et Dr JÉRÔME STIRNEMANN^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1970-3

Effectuer une gazométrie artérielle est un geste faisant partie du quotidien du médecin interniste hospitalier. Cela apporte des informations cruciales sur l'équilibre acido-basique, l'oxygénation et la qualité des échanges gazeux, mais aussi sur d'autres paramètres biologiques. Néanmoins, la réalisation de ce geste reste souvent douloureuse pour le patient et comporte certains risques potentiels. Cet article a pour objectif une mise à jour des connaissances sur le sujet et d'évaluer le niveau de précision des analyses au lit du malade (point-of-care tests).

Artrial blood gas analysis is a daily intervention: is it safe, reliable and done properly?

Arterial punctures are frequent procedures performed by hospital internists. It provides crucial information on acid-base status, oxygenation and the quality of gas exchanges. Nevertheless, this intervention is often painful and carries potential risks. This review aims to summarize the literature about this subject and to address the accuracy of the results obtained by point-of-care analysis.

INTRODUCTION

La gazométrie artérielle fournit des informations sur l'oxygénation, la ventilation et l'équilibre acido-basique. La réalisation d'une gazométrie sur d'autres prélèvements (capillaire, veineux) fournit des informations plus limitées. Les précautions lors d'une analyse des gaz artériels sont principalement d'ordre technique, notamment lors de la présence chez le patient d'une leucocytose ou d'une thrombophilie nécessitant une analyse prompte des prélèvements (risque de fausser la pression artérielle en oxygène (PaO₂)).^{1,2} Cet examen fréquent, réalisé plus de 100 000 fois par an aux HUG, pose toutefois des questions quant à la sécurité de la ponction pour le patient, de la fiabilité des résultats et de la possibilité d'éviter la ponction artérielle dans certaines situations précises. Cet article tentera de mettre à jour nos connaissances sur le sujet et de répondre au mieux à ces questions.

SÉCURITÉ DU GESTE, RISQUES CONNUS ET FRÉQUENCE

La ponction artérielle pour effectuer une gazométrie aurait des effets secondaires rares, mais bien connus: dissection de l'artère radiale, nécrose d'une partie de la main ou neuropathie selon le lieu de ponction. Une littérature limitée existe sur le sujet, avec principalement des rapports de cas isolés, souvent mal documentés et ne permettant pas d'extrapoler une fréquence d'apparition. Une ancienne étude, en partie prospective, analysant 106 ponctions consécutives effectuées par du personnel expérimenté ou non, avec une courte explication de 10 minutes pour les novices, a montré l'absence d'effet secondaire vasculaire ou neurologique à 1 an. De plus, dans une partie rétrospective, 475 ponctions répertoriées sur 54 patients ont retrouvé les mêmes résultats, excepté quelques cas d'hématomes sans signe de gravité.² Des rapports de cas décrivent quelques effets secondaires graves (ischémie aiguë d'un membre, neuropathie sévère) mais plusieurs autres facteurs confondants sont présents (injection de médicaments au site de ponction, situation clinique grave).^{3,4} Enfin, deux rapports de cas récents ont décrit des pseudo-anévrysmes de l'artère radiale causés par une seule ponction artérielle pour analyse des gaz du sang, avec possible compression insuffisante.^{4,5} Dans ce contexte, le test d'Allen (qui consiste à comprimer les artères radiale et ulnaire au niveau du poignet, puis à relâcher l'artère ulnaire, pour vérifier qu'elle est fonctionnelle, en s'assurant que la main se recoloré) n'est plus recommandé selon l'American Association for Respiratory Care (AARC).¹

La gazométrie artérielle est majoritairement réalisée au niveau du poignet, par ponction de l'artère radiale. Une étude rétrospective de 1998 a rapporté 6185 ponctions de l'artère brachiale chez des patients réalisant des fonctions pulmonaires. Cent vingt-sept (2%) complications sont décrites, principalement des douleurs aux extrémités ou des paresthésies, mais un seul patient a présenté un inconfort de plusieurs jours avec finalement résolution spontanée à 2 mois. Dix-sept patients ont ressenti une décharge électrique au moment de la ponction signifiant l'atteinte probable du nerf médian. Quatre hématomes ont été provoqués par la procédure. Cinquante-sept patients ont présenté une acroparesthésie dans les 24 heures après le geste, un seul a eu des symptômes persistants jusqu'à 4 mois, avec résolution sous anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les 2 patients avec symptômes prolongés ont été évalués par un neurologue, sans objectivation d'une atteinte nerveuse persistante. Seulement 155 ponctions (2,5%) ont

^aService de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 4
jerome.stirnemann@hcuge.ch | edin.muradbegovic@hcuge.ch

nécessité plus d'un essai, rendant cet accès artériel sûr et efficace avec des ponctions réalisées par des techniciens expérimentés en fonction pulmonaire.⁵

GAZOMÉTRIE ARTÉRIELLE : PRÉPARATION À LA PONCTION ET ANALYSE

La littérature décrit l'utilisation d'aiguilles Gauge 20 (fémoral) et 23-25 (radial) et une ponction à 45 degrés par rapport au plan cutané. La douleur provoquée lors de la ponction artérielle est régulièrement évoquée dans la littérature. En 1996, Giner et coll. ont démontré dans une étude randomisée et contrôlée portant sur 270 patients que la ponction artérielle sans anesthésie était plus douloureuse qu'une ponction veineuse au pli du coude et, qu'une anesthésie locale par injection sous-cutanée (ALSC) avec 0,2 ml de chlorhydrate de mépivacaine à 0,1% diminuait très significativement cette sensation douloureuse avec un temps moyen d'obtention du prélèvement avec ALSC de seulement 35 secondes supplémentaires.⁶ D'autres études randomisées contrôlées ont retrouvé des résultats similaires.⁷ L'apport d'une anesthésie locale topique via des sprays froids ou par patch d'anesthésique (ALT) n'a, par contre, pas pu montrer d'efficacité dans les études comparatives et reste discutable.⁸ Enfin, sur un collectif très restreint, la réalisation d'une ponction artérielle avec une aiguille à insuline causerait moins de douleurs mais provoquerait plus d'hémolyse rendant certains résultats moins fiables, comme celui de la concentration en potassium.⁹

Les bonnes pratiques de la réalisation d'une ponction artérielle à but d'analyse des gaz sanguins impliquent d'éviter la présence de bulles d'air dans le prélèvement. Une analyse de 40 prélèvements, avec ou sans bulles d'air rajoutées, a prouvé qu'il existait une différence significative des valeurs de pressions d'oxygène (augmentation de la pression partielle d'oxygène (PO₂) lors de la présence d'une bulle d'air).⁹ Cette différence était d'autant plus importante en fonction des moyens de transport utilisés pour le prélèvement (la voie pneumatique augmentant le risque d'erreur par rapport au transport manuel). L'effet sur la pression partielle de dioxyde de carbone (PCO₂) a également été démontré (PCO₂ à la baisse en cas de présence de bulles d'air).¹⁰ Enfin, laisser une seringue remplie de sang artériel à l'air ambiant après une ponction provoque des modifications significatives de la PO₂ après 20 minutes et de la PCO₂ après 40 minutes.⁹

ANALYSE DU SANG ARTÉRIEL, VEINEUX OU CAPILLAIRE : QUELLES DIFFÉRENCES ?

En raison principalement de la douleur provoquée par une ponction artérielle et d'un accès plus facile à un prélèvement veineux, de nombreuses études se sont intéressées à des moyens de remplacer l'analyse du sang artériel pour les gaz sanguins et l'équilibre acide-base. Une méta-analyse a cherché à comparer les valeurs de potentiel hydrogène (pH), PO₂ et PCO₂, dans des prélèvements artériels et veineux périphériques. L'analyse sur 1747 patients a permis de démontrer une différence du pH de -0,03 (IC 95% : de -0,03 à -0,04) entre prélèvements veineux et artériel. La comparaison de la PCO₂ a retrouvé un intervalle large de valeurs. Une pression vei-

neuse de CO₂ (PvCO₂) de 7,3 kPa (55 mm Hg) équivaut à une fourchette de pression artérielle de PCO₂ (PaCO₂) entre 5,8 kPa (44,3 mm Hg) et 7,6 kPa (57,3 mm Hg). En pratique, une PvCO₂ à la limite supérieure de la norme peut indiquer une rétention de CO₂ ou non. Enfin, cette méta-analyse a confirmé que pour obtenir une PO₂ fiable, un prélèvement veineux n'est pas adapté.¹¹ Une autre méta-analyse a également retrouvé des résultats similaires concernant la PCO₂.¹²

Une comparaison entre pH, PaCO₂ et PaO₂ et ces mêmes valeurs au niveau capillaire (PcCO₂ et PcO₂) avec deux sites de prélèvements : le lobe de l'oreille et le bout du doigt, a été rapportée dans une méta-analyse (tableau 1). Le pH est bien corrélé, quel que soit le type ou le lieu du prélèvement. Sur plus de 500 paires, il n'y avait pas de différence statistiquement significative (max 1 mm Hg, soit 0,13 kPa) entre la PcCO₂ du lobe de l'oreille et la PaCO₂. Enfin, la PcO₂ du lobe de l'oreille permet une évaluation grossière avec une valeur plus basse en moyenne de 0,8 kPa (6 mm Hg) par rapport à la PaO₂.¹³

QUELLE EST LA PRÉCISION DES AUTRES VALEURS MESURÉES SUR LA PONCTION ARTÉRIELLE

Chez un patient en état critique, la réalisation d'une ponction artérielle avec utilisation d'un analyseur au lit du malade (point-of-care test (POCT)) pour certaines valeurs clés, comme les concentrations d'hémoglobine, de glucose et les électrolytes, permet d'obtenir des résultats plus rapides que l'analyse habituelle par ponction veineuse (tableau 2). En 2013, une étude a analysé 100 prélèvements comparés pour les concentrations d'hémoglobine, glucose, sodium et potassium entre une ponction artérielle analysée par POCT et une ponction veineuse via une analyse traditionnelle. La différence était de 1,16 mmol/l (0-10,5 mmol/l) pour le glucose. Les valeurs de sodium et potassium n'ont montré aucune différence significative si elles étaient dans la norme. Mais une valeur de potassium veineuse au-delà de 5 mmol/l était associée à une variation importante des valeurs artérielles avec en moyenne une différence de

	TABLEAU 1	Comparaison des valeurs de pH, PCO ₂ et PO ₂	
--	-----------	--	--

Comparaison des prélèvements veineux et capillaires à un prélèvement artériel (gold standard).

PCO₂ : pression partielle de dioxyde de carbone; pH : potentiel hydrogène; PO₂ : pression partielle d'oxygène.

	Prélèvement veineux	Prélèvement capillaire
pH	Bonne concordance avec un prélèvement artériel. Si cette information seule est nécessaire, un prélèvement veineux suffit	Bonne concordance avec un prélèvement artériel aux deux sites possibles (lobe de l'oreille, bout du doigt)
PCO ₂	Concordance satisfaisante mais risque d'erreur dans les valeurs proches des limites (une valeur limite supérieure dans un prélèvement veineux peut avoir des conséquences cliniques très différentes)	Bonne corrélation avec un prélèvement effectué au lobe de l'oreille. Pour le bout du doigt, il existe une différence moyenne de 1 mm Hg
PO ₂	Très mauvaise concordance, ne doit pas être utilisé pour la PO ₂	Concordance grossière avec un prélèvement au lobe de l'oreille, mais les résultats sont sujets à caution

(Adapté de ref. 13-15).

TABLEAU 2 Précision des valeurs de chimie obtenues par gazométrie selon différentes études

POCT : point-of-care test.

Valeurs	Niveau de précision	Éléments particuliers
Hémoglobine	Bon niveau de précision des valeurs	Attention aux valeurs basses (60-100 g/l) car risque d'erreur selon une étude ²⁴
Potassium	Bon niveau de précision mais risque de mauvaise corrélation en cas de valeurs > 5 mmol/l	Discordance entre les études sur la corrélation du potassium aux valeurs élevées
Sodium	Peu de données sur le sujet, mais les valeurs de gazométries semblent précises	Une étude avec peu d'information sur sa méthodologie rapporte d'importantes erreurs en cas de valeurs extrêmement basses (< 120 mmol/l) ¹⁶
Créatinine	Peu d'études sur le sujet, mais bonne corrélation des valeurs de gazométries avec un prélèvement veineux standard	-
Glucose	Bonne corrélation avec un prélèvement veineux standard, avec une différence moyenne d'environ 1 mmol/l.	-
Bicarbonate	Peu de données sur le sujet. A priori bonne concordance entre prélèvements artériel et veineux	En théorie, les valeurs de bicarbonate devraient être 1-2 mmol/l en dessous du CO ₂ total mesuré dans un prélèvement veineux. ¹⁷ La méthode calculée (prélèvement artériel analysé par POCT) surestime les valeurs de CO ₂ total veineux ¹⁸

0,44 mmol/l.¹⁴ Un dosage de la kaliémie de 50 échantillons artériels par POCT et ponction veineuse standard, prélevés de manière concomitante chez des patients en arrêt cardio-respiratoire, a montré une différence moyenne de 0,1 mmol/l, avec un intervalle de confiance important (IC 95%: de -1,182 à 1,394 mmol/l).¹⁵ Cette étude n'a pas démontré de discordance plus importante avec les valeurs élevées de kaliémie. Enfin, sur un collectif de 200 patients, une comparaison de la kaliémie entre un prélèvement artériel par POCT et une analyse veineuse standard n'a pas trouvé de différence statistiquement significative. Cette étude ne donne que peu d'information sur la comparaison par paire des prélèvements. Elle retrouve néanmoins une différence statistiquement significative des valeurs de natrémie entre les deux procédés, notamment pour les hyponatrémies sévères (< 120 mmol/l).¹⁶ Concernant les bicarbonates, les valeurs réelles sont exprimées dans le sang en CO₂ total, avec un taux plus élevé de 1 à 2 mmol/l.¹⁷ Une étude a comparé la méthode calculée (sang artériel analysé par POCT) et mesurée (sang veineux exprimé en CO₂ total). Une bonne concordance existe même dans les valeurs hautes, avec des taux plus élevés pour la méthode calculée.¹⁸

La créatininémie est souvent obtenue et évaluée par POCT dans les situations d'urgence et en radiologie. Il existe une excellente corrélation entre les valeurs de créatininémie obtenues par POCT et par prélèvement veineux standard.¹⁹

L'analyse du sang par POCT permet l'obtention rapide des valeurs de lactates sanguins qui est un paramètre important de prise de décision médicale dans les situations d'urgence. Les concentrations de lactate obtenues par POCT sur du sang artériel sont similaires aux mêmes prélèvements analysés par un laboratoire central.²⁰ Il existe également une bonne concordance entre un prélèvement artériel ou veineux (différence moyenne de +0,5 mmol/l pour le prélèvement veineux).^{21,22}

Enfin, l'hémoglobine peut être évaluée par POCT avec un bon niveau de comparaison avec le prélèvement veineux standard.^{23,24} Une attention particulière aux valeurs d'hémoglobine basses devra être portée en raison d'un risque «d'erreur» plus élevé.²⁵ Une étude a montré une différence pouvant aller jusqu'à 13 g/l.¹⁴

CONCLUSION

L'analyse des gaz du sang artériel est un examen quotidien dans la pratique médicale hospitalière. La ponction artérielle est une procédure relativement douloureuse mais sûre, avec quelques cas exceptionnels de complications graves. Une injection sous-cutanée d'un anesthésiant local devrait faire partie de la pratique habituelle pour les ponctions artérielles non réalisées en situation d'urgence. Il est possible de ponctionner de manière sûre l'artère brachiale pour obtenir un prélèvement artériel avec un entraînement ciblé préalable.

Une analyse du sang artériel reste la plus fiable pour un résultat précis de PO₂. Une différence des valeurs de pH existe entre les sangs artériel, veineux et capillaire mais sans signification clinique majeure. Enfin, une estimation de la PaCO₂ peut être obtenue via un prélèvement capillaire du lobe de l'oreille.

Les résultats donnés lors de l'analyse du sang artériel par POCT pour l'hémoglobine, la kaliémie, la natrémie et la glycémie permettent une évaluation rapide de la situation. Ces résultats sont tout de même sujets à caution et doivent, si possible, être confirmés par les analyses veineuses standards, en particulier lorsque les valeurs sont en dehors des normes.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La ponction artérielle pour réaliser une gazométrie est un geste sûr mais souvent douloureux qui devrait bénéficier d'une anesthésie locale
- Le pH peut être obtenu par un prélèvement veineux ou artériel avec une excellente précision. La PCO₂ nécessite un prélèvement artériel pour une précision optimale, tout comme la PO₂
- Les résultats de chimie (potassium, sodium, etc.) obtenus par gazométrie permettent une information rapide, mais avec une faible précision en cas de valeurs extrêmes

- 1 Davis MD, Walsh BK, Sittig SE, Restrepo RD. AARC Clinical Practice Guideline: Blood Gas Analysis and Hemoximetry. 2013. Respir Care 2013;58:1694-703.
- 2 Petty TL, Bigelow DB, Levine BE. The simplicity and safety of arterial puncture. JAMA 1966;195:693-5.
- 3 Patel KN, Gandhi SP, Sutariya HC. Radial artery pseudoaneurysm: A rare complication after a single arterial puncture for blood-gas analysis. Indian J Crit Care Med 2016;20:622-6.
- 4 *Okeson GC, Wulbrecht PH. The safety of brachial artery puncture for arterial blood sampling. Chest 1998;114:748-51.
- 5 Leone V, Misuri D, Console N. Radial artery pseudoaneurysm after a single arterial puncture for blood-gas analysis: a case report. Cases J 2009;2:6890.
- 6 **Giner J, Casan P, Belda J, et al. Pain during arterial puncture. Chest 1996;110:1443-5.
- 7 Lightowler JV, Elliott MW. Local anaesthetic infiltration prior to arterial puncture for blood gas analysis: a survey of current practice and a randomised double blind placebo controlled trial. J R Coll Physicians Lond 1997;31:645-6.
- 8 Harsten A, Berg B, Inerot S, Muth L. Importance of correct handling of samples for the results of blood gas analysis. Acta Anaesthesiol Scand 1988;32:365-8.
- 9 Ibrahim I, Yau YW, Ong L, Chan YH, Kuan WS. Arterial puncture using insulin needle is less painful than with standard needle: a randomized crossover study. Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med 2015;22:315-20.
- 10 McKane MH, Southern PA, Santrach PJ, Burritt MF, Plevak DJ. Sending blood gas specimens through pressurized transport tube systems exaggerates the error in oxygen tension measurements created by the presence of air bubbles. Anesth Analg 1995;81:179-82.
- 11 **Byrne AL, Bennett M, Chatterji R, et al. Peripheral venous and arterial blood gas analysis in adults: are they comparable? A systematic review and meta-analysis. Respirol Carlton Vic 2014;19:168-75.
- 12 Kelly A-M. Review article: Can venous blood gas analysis replace arterial in emergency medical care. Emerg Med Australas EMA 2010;22:493-8.
- 13 *Zavorsky GS, Cao J, Mayo NE, Gabbay R, Murias JM. Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis. Respir Physiol Neurobiol 2007;155:268-79.
- 14 *Quinn LM, Hammett N, Wilkin R, Sheikh A. Arterial blood gas analysers: accuracy in determining haemoglobin, glucose and electrolyte concentrations in critically ill adult patients. Br J Biomed Sci 2013;70:97-100.

- 15 Johnston HLM, Murphy R. Agreement between an arterial blood gas analyser and a venous blood analyser in the measurement of potassium in patients in cardiac arrest. Emerg Med J EMJ 2005;22:269-71.
- 16 Jain A, Subhan I, Joshi M. Comparison of the point-of-care blood gas analyzer versus the laboratory auto-analyzer for the measurement of electrolytes. Int J Emerg Med 2009;2:117-20.
- 17 **Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Poor Nutritional Status and Inflammation: Metabolic Acidosis and Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Chronic Renal Failure: Acidosis, Malnutrition, and Inflammation. Semin Dial 2004;17:455-65.
- 18 Monneret D, Devilliers C, Bonnefont-Rousselot D, Comparison of measured venous carbon dioxide and calculated arterial bicarbonates according to the PaCO2 and PaO2 cut-off values of obesity hypoventilation syndrome. Clin Chem Lab Med 2015;53:e343-6.
- 19 You JS, Chung YE, Park JW, et al. The usefulness of rapid point-of-care creatinine testing for the prevention of contrast-induced nephropathy in the emergency department. Emerg Med J 2013;30:555-8.
- 20 van Horssen R, Schuurman TN, de Groot MJM, Jakobs BS. Lactate point-of-care testing for acidosis: Cross-comparison of two devices with routine laboratory results. Pract Lab Med 2016;4:41-9.
- 21 Browning R, Datta D, Gray AJ, et al. Peripheral venous and arterial lactate agreement in septic patients in the emergency department: a pilot study. Eur J Emerg Med 2014;21:139-41.
- 22 Contenti J, Corraze H, Lemoël F, et al. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. Am J Emerg Med 2015;33:167-72.
- 23 Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, et al. Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:980-6.
- 24 Ray JG, Post JR, Hamielec C. Use of a rapid arterial blood gas analyzer to estimate blood hemoglobin concentration among critically ill adults. Crit Care 2001;6:4.
- 25 Johnson M, Marwick PC, Coetzee JF. Comparison of Hemoglobin Measurements by 3 Point-of-Care Devices With Standard Laboratory Values and Reliability Regarding Decisions for Blood Transfusion. Anesth Analg 2019 ;epub ahead of print.

* à lire
** à lire absolument

C: 1 ml d'Iberogast contient: iberidis amarae recentis extractum ethanolicum liquidum (6:10) 0,15 ml; extracta ethanolica liquida (3,5:10): angelicae radices 0,1 ml, cardui mariae 0,1 ml, carvi 0,1 ml, chelidonii herbae 0,1 ml, liquiritiae 0,1 ml, matricariae 0,2 ml, melissae 0,1 ml, menthae piperitae 0,05 ml, ad solutionem pro 1 ml corresp. ethanolicum 31% V/V. **I:** Troubles gastro-intestinaux fonctionnels (dyspepsie et colon irritable). **P/MA:** Agiter le flacon avant l'emploi. Adultes/adolescents dès 12 ans: 20 gouttes 3 fois par jour avant ou pendant les repas dans un peu d'eau. **CI:** Hypersensibilité à l'un des composants du produit. Grossesse, allaitement. **Préc:** Hépatopathies. Autres médicaments pouvant avoir des effets négatifs sur le foie ou les valeurs hépatiques. Sur ordonnance médicale chez les enfants de 6 à 12 ans. **IA:** Aucune connue. **Et:** Très rare: Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, détresse respiratoire ou troubles circulatoires), cas isolés de lésions hépatiques, insuffisance hépatique aiguë, hépatite et effets négatifs sur les valeurs de la fonction hépatique (élévation des valeurs des transaminases ou de la bilirubine). **Liste D. Pour des informations détaillées:** www.swissmedinfo.ch **Bibliographie:** 1 Melzer J et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(11-12):1279-87. 2 Madisch A et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(3):271-9. 3 Pillichiewicz AN, et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. Am J Gastroenterol. 2007;102(6):1276-83. Epub 2007 Mar 22. 4 Ottillinger B, et al. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wien Med Wochenschr. 2013;163(3-4):65-72. 5 Mearin F, Malfertheiner P. Functional Gastrointestinal Disorders: Complex Treatments for Complex Pathophysiological Mechanisms. Dig Dis 2017;35:1-4. 6 Liu C-Y, et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil. 2004;16:759-64. 7 www.swissmedinfo.ch IS/IB/F/02-20 L.CH.MKT.CC.02.2020.2761



Iberogast®

en cas de **dyspepsie** et de **côlon irritable**

- bien toléré^{1,2}
- convient à un traitement prolongé^{3,4}
- spasmolytique⁵
- prokinétique⁵
- en cas de douleurs épigastriques^{4,6,7}



le seul médicament pour les deux indications⁷

Titulaire de l'autorisation:



Bayer (Schweiz) AG
8045 Zürich

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

Commercialisation:

Permamed SA
4106 Therwil



Lactate et ischémie mésentérique aiguë: utilité diagnostique

Dre MARIE MAULINI^a, Dr DAVID JUN YAN^b, Dr NICOLAS BUCHS^c et Pr MATHIEU NENDAZ^{a,d}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1974-9

L'ischémie mésentérique aiguë est un diagnostic rare au taux de mortalité très élevé. Elle est souvent suspectée en cas de douleurs abdominales sévères et disproportionnelles aux résultats de l'examen physique. Le diagnostic définitif s'obtient par angio-CT et exploration chirurgicale, mais le dosage du L-lactate intervient fréquemment lors de la stratégie diagnostique au moment de la suspicion clinique. Cet article met en évidence qu'il n'existe pas de marqueur biologique unique suffisamment sensible et spécifique pour confirmer ou exclure une ischémie mésentérique aiguë. Le dosage du L-lactate est rapide, mais sa performance diagnostique ne permet pas de surseoir à l'angio-CT, et ce quelle que soit la probabilité clinique prétest d'ischémie mésentérique. Ces conclusions sont soutenues par les recommandations des sociétés de chirurgie.

Lactate and acute mesenteric ischemia: diagnostic value

Acute mesenteric ischemia is a rare diagnosis with a very high mortality rate. It is often suspected in case of severe abdominal pain, disproportional to the findings of physical examination. The definite diagnosis is confirmed by CT-angiography and surgical exploration, but the measurement of blood L-lactate often takes place during the diagnostic work-up when this pathology is suspected. This review shows that there is no biological marker with sufficient sensitivity and specificity to confirm or rule out acute mesenteric ischemia. L-lactate measurement is easy to perform, but its diagnostic performance is insufficient to avoid a CT-angiography, whatever the pre-test clinical probability of acute mesenteric ischemia. These conclusions are supported by the current recommendations of the World Society of Emergency Surgery.

INTRODUCTION

L'ischémie mésentérique aiguë est un diagnostic rare (entre 0,09 et 0,2% des douleurs abdominales aiguës aux urgences) mais au taux de mortalité extrêmement élevé, entre 50 et 80% selon les études,¹ souvent due à un retard de diagnostic.

Cliniquement, elle se définit par une douleur abdominale sévère et disproportionnelle aux trouvailles de l'examen physique, considéré comme relativement «normal».¹ Elle est

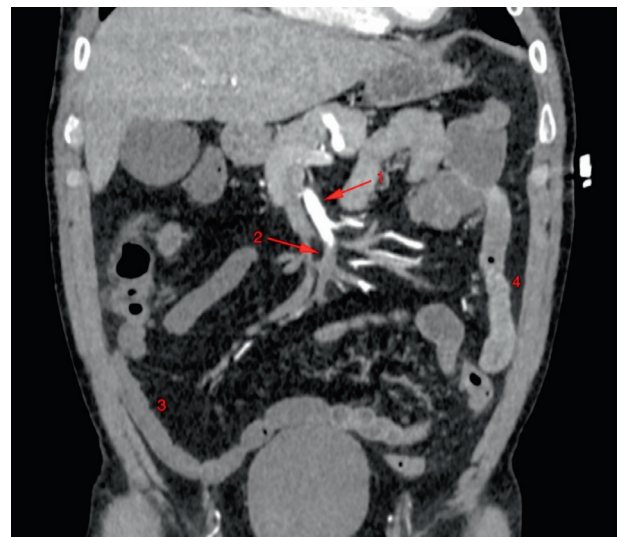
d'autant plus suspectée dans un contexte de facteurs de risque vasculaire ou embolique (athérosclérose, hypertension, diabète ou fibrillation auriculaire). Un angio-CT est nécessaire pour établir le diagnostic (figures 1 et 2) et orienter la prise en charge thérapeutique (revascularisation, chirurgie). Cependant, la confirmation s'obtient souvent par l'exploration chirurgicale¹ démontrant la présence d'une nécrose intestinale plus ou moins étendue rendant, à ce stade, la prise en charge thérapeutique extrêmement limitée.

Une stratégie diagnostique qui permettrait d'augmenter le seuil de suspicion d'ischémie mésentérique et d'arriver rapidement à la revascularisation est un défi important afin d'éviter la nécrose tissulaire irréversible responsable du taux de mortalité si élevé.

Il est de pratique courante de doser le lactate artériel ou veineux par l'appareil de gazométrie, ce qui rend ce résultat rapidement disponible au lit du patient. Un taux de lactate augmenté oriente vers le diagnostic d'ischémie mésentérique, mais il est important de s'intéresser à la valeur prédictive, positive ou négative, de ce marqueur afin de définir sa plus-value réelle dans la démarche en urgence.

FIG 1 CT-abdominal injecté en phase artérielle, coupe coronale

1: artère mésentérique supérieure (AMS); 2: thrombus subocclusif du tiers moyen de l'AMS se prolongeant dans la branche iléo-cæco-appendiculaire; 3: défaut de rehaussement en lien avec des signes de souffrance digestive (iléon); 4: pour comparaison, rehaussement digestif préservé, témoignant d'une bonne vascularisation (jéjunum).



^aService de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 14, ^bService de radiologie, HUG, 1211 Genève 14, ^cService de chirurgie viscérale, HUG, 1211 Genève 14, ^dFaculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4
marie.maulini@hcuge.ch | davidjun.yan@hcuge.ch
nicolas.c.buchs@hcuge.ch | mathieu.nendaz@hcuge.ch

NOUVEAU
Stylo FixDose 3 ml, 1 Stylo = 1 mois

Les patients atteints de diabète de type 2
peuvent attendre plus après la metformine

EXPLOITE LE POTENTIEL avec Ozempic®

L'analogue du GLP-1 s'administrant
1x par semaine de Novo Nordisk

Caractéristiques:



**CONTRÔLE
SUPÉRIEUR DE
LA GLYCÉMIE^{1-7,‡}**



**PERTE
DE POIDS
SUPÉRIEURE^{1-7,‡}**



**26 % D'ÉVÉNEMENTS
CV EN MOINS
VS PLACEBO^{6,§}**

* Études SUSTAIN 1-7 : versus sitagliptine², exénatide ER³, dulaglutide⁷, insuline glargine U100⁴ et placebo^{1,5,6}

§ Étude SUSTAIN 6: Ozempic® + traitement standard versus placebo + traitement standard; événements CV (cardiovasculaires): Accident vasculaire cérébral non mortel, infarctus du myocarde non mortel, décès d'origine cardiovasculaire

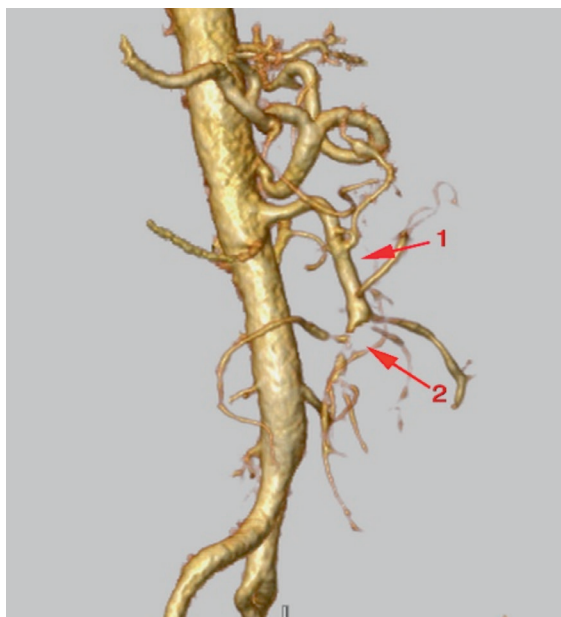
Références: 1. Sorli et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(4):251-60. 2. Ahren et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):341-54. 3. Ahmann et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomised clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41(2):258-66. 4. Aroda et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):355-66. 5. Rodbard et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomised, controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103(6):2291-301. 6. Marso et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44. 7. Pratley et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):275-86.

Limitatio: Pour le traitement de patients souffrant du diabète de type 2, exclusivement en association avec la metformine, une sulfonilurée ou une combinaison de la metformine et une sulfonilurée, n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces traitements oraux. Pour le traitement en association avec une insuline basale seule ou une combinaison d'une insuline basale et la metformine, lorsque ces traitements ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Au moins BMI 28. Des médicaments supplémentaires destinés à une réduction pondérale ne sont pas pris en charge par les assureurs-maladie.

Information professionnelle abrégée Ozempic®: C: semaglutide 1,34 mg/ml. I: Ozempic® est utilisé chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, lors de contre-indication ou d'intolérance à la metformine; en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants. PO: La dose initiale d'Ozempic® est de 0,25 mg une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer le contrôle glycémique. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez des patients âgés, ni lors d'insuffisance hépatique ou rénale. Ozempic® est utilisé une fois par semaine à n'importe quelle heure, indépendamment des repas. CI: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la « composition ». PR: Ozempic® ne doit pas être utilisé chez des patients atteints du diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des réactions indésirables gastro-intestinales. En cas de suspicion de pancréatite, Ozempic® devra être arrêté. Les patients traités à Ozempic® en association à une sulfonilurée ou à l'insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Chez les patients présentant une rétinopathie diabétique, Ozempic® ne doit être utilisé que sous contrôle ophtalmique rigoureux. IA: Le ralentissement de la vidange gastrique observé avec le semaglutide est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. EI: Très fréquents: Hypoglycémie lors d'utilisation avec insuline ou sulfonilurée, nausées, diarrhée. Fréquents: Hypoglycémie lors d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique, vomissements, douleurs abdominales, tension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids, épuisement. Occasionnels: Dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection, pancréatite aiguë, Rare: réaction anaphylactique. P: Ozempic® DualDose 0,25 mg ou 0,5 mg: 1 stylo pré-rempli de 1,5 ml; Ozempic® FixDose 1 mg: 2 stylos pré-remplis de 1,5 ml, 1 stylo pré-rempli de 3 ml (B). V4.0. Des informations détaillées se trouvent sous www.swissmedinfo.ch.

FIG 2**Reconstruction CT en rendu de volume**

1: artère mésentérique supérieure (AMS); 2: thrombus.



LACTATE: UTILITÉ DANS LA DÉMARCHÉ DIAGNOSTIQUE

Le lactate dosé sur l'appareil de gazométrie est une ressource rapide souvent utilisée au lit du patient, par exemple lors des états de choc. Il existe deux isomères du lactate. Le L-lactate, produit du métabolisme anaérobie, est celui automatiquement dosé de manière universelle au laboratoire de chimie ou par l'appareil de gazométrie. Le D-lactate est quant à lui un produit de la fermentation par les bactéries du côlon, et n'est habituellement pas dosé sauf demande spéciale.

Le D-lactate a été étudié dans l'ischémie mésentérique aiguë, selon la supposition que celle-ci induit une translocation bactérienne et donc une augmentation de ce marqueur dans le sang. Cependant, ce mécanisme n'est pas démontré et les études sur le D-lactate n'ont pas permis d'en faire un marqueur validé dans cette situation clinique.²

Le L-lactate a fait l'objet de nombreuses études dans le cadre de l'ischémie mésentérique aiguë, afin de définir son utilité dans la démarche diagnostique. En effet, étant un marqueur de l'ischémie tissulaire, son augmentation peut avoir une utilité dans la prise de décision. Une méta-analyse de 2019 par Khan et coll.³ a rassemblé les résultats de 6 études sur le L-lactate dans l'ischémie mésentérique aiguë. Le **tableau 1** en résume les résultats.

Les résultats des différentes études sont variables, la sensibilité variant de 39 à 87% (médiane 69%) et la spécificité de 48 à 96% (médiane 76%). L'aire sous la courbe caractéristique de performance ou courbe sensibilité/spécificité (AUC-ROC) quant à elle varie de 0,5 à 0,92.³ Ces variations importantes, et certains résultats de sensibilité et spécificité bas, laissent à penser que la valeur prédictive positive et négative du test du L-lactate est limitée et que la plus-value du test est faible.

Le **tableau 2** illustre la probabilité post-test, c'est-à-dire la probabilité d'une ischémie mésentérique aiguë après un résultat de L-lactate, selon la positivité ou négativité du test. Trois exemples sont présentés, avec une probabilité prétest – c'est-à-dire l'impression clinique après l'anamnèse et le status – de 5% (faible), 30% (moyenne) ou 50% (haute), selon que la présentation soit évocatrice ou non.

La **figure 3** représente l'évolution de la probabilité post-test selon la probabilité prétest, en considérant les valeurs de sensibilité et de spécificité du L-lactate de la méta-analyse de Khan.³

À l'aide du **tableau 2** et de la **figure 3**, utilisons les sensibilité et spécificité médianes de la méta-analyse à 69 et 76% respectivement, dans le cadre d'un raisonnement clinique pour 3 scénarii de probabilité clinique (prétest).

Probabilité prétest élevée (50%)

a. Si la probabilité prétest est élevée, un lactate positif ne fait qu'augmenter cette probabilité (74,2%) mais ne changera pas l'indication d'obtenir un CT en urgence afin d'orienter la suite de la prise en charge.

b. En revanche, si la probabilité prétest est élevée mais le lactate négatif, la probabilité post-test diminue certes à 29%, mais pas suffisamment pour exclure le diagnostic, et un CT reste nécessaire en urgence.

TABLEAU 1**L-lactate et diagnostic d'ischémie mésentérique aiguë**

Caractéristiques de la mesure du L-lactate dans le diagnostic de l'ischémie mésentérique aiguë.

Sn: sensibilité; Sp: spécificité; AUC-ROC: aire sous la courbe caractéristique de performance ou courbe sensibilité/spécificité (*area under the curve*); IC: intervalle de confiance.

Études	Sn (%)	Sp (%)	AUC-ROC (IC 95%)	Seuil de lactate (mmol/l)	Nombre de patients
Kulu ¹⁰	39	96	0,67 (0,52-0,80)	3,1	48
Cronk ¹¹	33	72	0,50	–	21
Van der Voort ⁶	78	48	0,65	2,2	120
Zogheib ⁹	87	90	0,92 (0,89-0,94)	4,0	147
Salim ¹²	58	75	0,70	3,2	18
Khan ³ (méta-analyse)	Médiane 69	Médiane 76	–	Médiane 2,2	–

En résumé, quel que soit le résultat de la mesure de L-lactate, un CT reste la prochaine étape décisive dans le cas d'une probabilité clinique élevée d'ischémie mésentérique.

Suspicion clinique faible (5%)

c. Si la suspicion clinique est faible, un lactate positif augmente la probabilité post-test (13,1%), probablement suffisamment pour nous conduire au CT au vu de la sévérité de la maladie si elle est présente.

d. Si le lactate est négatif, la probabilité post-test diminue jusqu'à devenir relativement faible (2,1%), mais est-ce suffisant pour exclure le diagnostic et arrêter les investigations? Étant donné l'issue catastrophique de cette pathologie, probablement pas.

En résumé, au moindre doute clinique, un CT sera probablement demandé quoi qu'il en soit, afin d'exclure l'ischémie mais également à la recherche d'un diagnostic alternatif.

Suspicion clinique moyenne (30%)

e. En cas de suspicion moyenne (30%), un lactate négatif diminue la probabilité d'une ischémie mésentérique aiguë (14,9%) mais probablement pas suffisamment pour renoncer au CT.

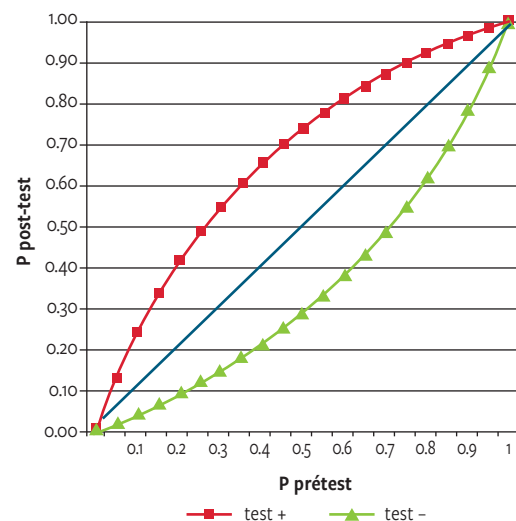
f. Si le lactate est positif, la probabilité devient élevée (55,2%) et un CT est nécessaire pour orienter la suite de la prise en charge.

À nouveau dans ce cas, le CT semble représenter une étape incontournable dans la démarche diagnostique et décisionnelle.

Au final, le scanner reste ainsi essentiel à l'évaluation du patient suspect d'une ischémie mésentérique. Quant à ses caractéristiques, une étude rapporte une sensibilité de 83% et une spécificité de 93%, et des valeurs prédictives positive et négative de respectivement 79 et 95% (sur 100 patients avec suspicion d'ischémie mésentérique aiguë aux urgences, avec une prévalence de 23% d'ischémie mésentérique aiguë avérée).^{4,5}

FIG 3 Probabilité post-test d'ischémie mésentérique

Selon la probabilité prétest d'ischémie mésentérique et le résultat positif ou négatif de L-lactate (sensibilité 69%, spécificité 76%).
P: probabilité.



AUTRES MARQUEURS DE L'ISCHÉMIE MÉSENTÉRIQUE

De nombreuses études ont été menées afin de définir la valeur d'autres marqueurs biologiques capables de prédire la probabilité d'ischémie mésentérique et dans le but de définir la suite de la prise en charge.^{3,6-8} Parmi ceux-ci, citons les D-dimères, le *mean platelet volume* (MPV), le *neutrophil to lymphocyte ratio*, la *red cell distribution width* (RDW), le taux de leucocytes, l'*intestinal fatty binding protein*, les aspartames aminotransférases-alanines aminotransférases (ASAT-ALAT), la lactate déshydrogénase (LDH), l'amylase, la créatine kinase (CK), l'*ischemia modified albumin*, la citrulline et l'*alpha-glutathione S-transferase*. Si certains de ces marqueurs possèdent une sensibilité et une spécificité meilleures que le lactate, ils ont l'inconvénient du délai d'attente des résultats ou de leur complexité, ce qui les rend peu utiles dans un contexte de suspicion d'ischémie mésentérique aiguë.

TABLEAU 2

Probabilité post-test d'ischémie mésentérique aiguë

Selon la probabilité prétest et la positivité ou négativité du dosage de lactate.

a, b, c, d, e et f: voir texte «Lactate: utilité dans la démarche diagnostique»; P: probabilité; Sn: sensibilité; Sp: spécificité.

P post-test selon les études	P prétest faible (5%)		P prétest moyenne (30%)		P prétest haute (50%)	
	Test négatif	Test positif	Test négatif	Test positif	Test négatif	Test positif
Kulu ¹⁰ (Sn 39, Sp 96)	3,2	33,9	21,4	80,7	38,9	90,7
Cronk ¹¹ (Sn 33, Sp 72)	4,7	5,8	28,5	33,6	48,2	54,1
Van der Voort ⁶ (Sn 78, Sp 72)	1,6	12,8	11,6	54,4	23,4	73,6
Zogheib ⁹ (Sn 87, Sp 90)	0,8	31,4	5,8	78,9	12,6	89,7
Salim ¹² (Sn 58, Sp 75)	2,9	10,9	19,4	49,9	35,9	69,9
Méta-analyse Khan³ (Sn 69, Sp 76)	2,1^d	13,1^c	14,9^e	55,2^f	29^b	74,2^a

RECOMMANDATIONS

La modélisation de nos 3 *scenarii* laisse à penser que le dosage du L-lactate n'est pas très utile à la décision de retenir ou d'exclure le diagnostic d'ischémie mésentérique. Il ne permet le plus souvent certainement pas de faire l'économie d'un angio-CT abdominal afin d'orienter la suite de la prise en charge (revascularisation percutanée, chirurgie).

Ceci est congruent avec les recommandations actuelles de la World Society of Emergency Surgery 2017:¹ une douleur abdominale disproportionnée au résultat de l'examen physique doit être considérée comme une ischémie mésentérique aiguë jusqu'à preuve du contraire (recommandation 1B). Il n'existe aucun test de laboratoire suffisamment ciblé pour identifier la présence ou l'absence d'ischémie mésentérique aiguë, même si les D-dimères ou le L-lactate peuvent aider (recommandation 1B). Un angio-CT doit être effectué aussi vite que possible si l'ischémie mésentérique aiguë est suspectée (recommandation 1A). Le gold standard reste l'exploration chirurgicale.

COMBINAISON DE MARQUEURS: LES SCORES

En cas de clinique non typique et de probabilité prétest faible, il serait idéal de disposer d'un score possédant une sensibilité très élevée qui permettrait d'exclure cette pathologie sans effectuer de scanner grâce à une excellente valeur prédictive négative. La littérature est peu abondante à ce sujet, mais quelques scores ont été élaborés, avec plusieurs marqueurs biologiques.

Par exemple, Wang et coll.³ ont étudié 4 marqueurs de laboratoire: ASAT, L-lactate, procalcitonine (PCT) et myoglobine. Selon leurs études, ces 4 marqueurs sont plus élevés en cas d'ischémie mésentérique par rapport aux patients présentant une autre pathologie abdominale. En comparant un groupe «ischémie mésentérique aiguë» à un groupe contrôle (diagnostic par CT ou laparotomie), les odds ratios de chaque marqueur ont été convertis en points afin d'en créer un score. Ce score possède, dans l'étude de dérivation, une aire sous la courbe de 0,93 et à son seuil optimal, une sensibilité de 85,4% et une spécificité de 95,8%.³ Son utilité est cependant limitée en pratique en raison de l'attente des résultats des dosages nécessaires à son établissement.

Zogheib et coll.⁹ ont effectué la même démarche, avec d'autres marqueurs: le taux de leucocytes (*white blood cell* (WBC)), la variation de volume des globules rouges (*red cell distribution width* (RDW)), le volume moyen des thrombocytes (*mean platelet volume* (MPV)) et les D-dimères. Le score permet au meilleur seuil d'atteindre une sensibilité de 97,8% et une spécificité de 91,8% (valeur de l'aire sous la courbe inconnue). L'utilité et la faisabilité de ce score en pratique restent également à démontrer.

Ces scores n'incluent pas de paramètres cliniques, comme les facteurs de risque (maladie vasculaire, fibrillation auriculaire anticoagulée ou non), l'anamnèse et les symptômes (douleurs intenses avec un examen physique faussement rassurant). C'est donc au médecin d'établir empiriquement une probabilité

clinique d'ischémie mésentérique aiguë. Il existe donc encore de la place pour une recherche visant à établir un score combinant éléments cliniques et biologiques simples pour établir la probabilité prétest de l'ischémie mésentérique aiguë et décider si et avec quelle urgence un CT doit être pratiqué.

De même, il serait intéressant d'étudier si un score associant des éléments cliniques, biologiques et radiologiques, tel que l'étendue de la lésion pourrait aider le-la chirurgien-ne à décider du délai dans lequel une exploration doit être pratiquée, introduisant ainsi une dimension, non pas diagnostique mais pronostique.

CONCLUSION

À l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueur biologique suffisamment sensible et spécifique pour confirmer ou exclure une ischémie mésentérique aiguë. Le L-lactate aurait un intérêt pratique du fait de la facilité de son dosage sur site de soins et la rapidité de son obtention, mais ne possède pas de capacité diagnostique suffisante. Quelle que soit la probabilité clinique prétest, les valeurs prédictives positive et négative qui s'ensuivent ne permettent pas ainsi d'induire un véritable changement de décision quant à la réalisation d'un angio-CT visant à déceler une cause vasculaire obstructive à l'ischémie aiguë ou un diagnostic alternatif. De futures études devraient établir l'utilité d'un score associant des éléments cliniques, biologiques et radiologiques permettant de définir le degré d'urgence et d'orienter la prise en charge.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Au vu de ses faibles performances diagnostiques, le dosage du L-lactate par gazométrie n'est pas l'étape décisive dans la démarche diagnostique d'une suspicion d'ischémie mésentérique aiguë
- En cas de suspicion, même faible, d'ischémie mésentérique aiguë, le plus urgent est d'obtenir un angio-CT afin de décider de la suite de la prise en charge (revascularisation, chirurgie) ou de rechercher un diagnostic alternatif
- Le dosage de L-lactate ne devrait pas être utilisé pour justifier de pratiquer un angio-CT ou de s'en abstenir

1 **Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg* 2017;12:38. DOI:10.1186/s13017-017-0150-5.
2 Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg* 1994;167:575-8. DOI: 10.1016/0002-9610(94)90101-5.
3 **Khan SM, Emile SH, Wang Z, Agha MA. Diagnostic accuracy of hematological parameters in Acute mesenteric ischemia-A systematic review. *Int J Surg* 2019;66:18-27. DOI:10.1016/j.ijsu.2019.04.005.
4 Balthazar EJ, Liebeskind ME, Macari M. Intestinal ischemia in patients in whom small bowel obstruction is suspected:

evaluation of accuracy, limitations, and clinical implications of CT in diagnosis. *Radiology* 1997;205:519-22. DOI:10.1148/radiology.205.2.9356638.
5 Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G. Multi-detector CT features of acute intestinal ischemia and their prognostic correlations. *World J Radiol* 2014;6:130-38. DOI:10.4329/wjr.v6.i5.130.
6 van der Voort PHJ, Westra B, Wester JPJ, et al. Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia. *BMC Anesthesiol* 2014;14:111. DOI:10.1186/1471-2253-14-111.
7 Shi H, Wu B, Wan J, Liu W, Su B. The role of serum intestinal fatty acid binding

protein levels and D-lactate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:373-78. DOI:10.1016/j.clinre.2014.12.005.
8 Treskes N, Persoon AM, van Zan-ten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;12:821-36. DOI:10.1007/s11739-017-1668-y.
9 Zogheib E, Cosse C, Sabbagh C, et al. Biological scoring system for early prediction of acute bowel ischemia after cardiac surgery: the PALM score. *Ann Intensive Care* 2018;8:46. DOI:10.1186/s13613-018-0395-5.
10 Kulu R, Akyildiz H, Akcan A, Oztürk A,

Sozuer E. Plasma citrulline measurement in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia. *ANZ J Surg* 2017;87:E57-E60. DOI:10.1111/ans.13524.
11 Cronk DR, Houseworth TP, Cuadrado DG, et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) for the Detection of Strangulated Mechanical Small Bowel Obstruction. *Curr Surg* 2006;63:322-25. DOI:10.1016/j.cursur.2006.05.006.
12 Salim SY, Young PY, Churchill TA, Khadaroo RG. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients. *J Surg Res* 2017;209:258-65. DOI:10.1016/j.jss.2016.07.017.

* à lire
** à lire absolument



«Les données de nos patients nous tiennent à cœur. Et cette exigence est, à mes yeux, portée par le label HIN.»

Victor Dürst, Dr med., cabinet de cardiologie de Zollikon

La protection active des données est orange.
Annoncez la couleur avec le label HIN!

www.hin.ch/label



Traitement systémique du carcinome épidermoïde cutané avancé

LIBTAYO® traite le problème à la racine

■ Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde cutané (CEC^a) avancé pour lesquels ni la chirurgie ni la radiothérapie ne peuvent (plus) être envisagées, le recours à un traitement systémique est possible. Jusqu'ici et faute d'alternatives, il a été fait appel à des chimiothérapies et/ou à des inhibiteurs de l'EGFR^b, lesquels ne sont toutefois pas autorisés pour l'indication CEC. En outre, ces substances n'ont souvent qu'une durée d'action courte et ne sont pas bien tolérées par nombre de patients souvent âgés et comorbides, en particulier avec l'utilisation de cytostatiques.^{1,2} Avec LIBTAYO® (cémipimab), un inhibiteur de point de contrôle est désormais autorisé en Suisse, qui offre aux patients atteints de CEC avancé une option thérapeutique efficace, le tout avec un profil de sécurité maîtrisable, comme le démontrent les données actuelles issues des deux études cliniques R2810-ONC-1423 et R2810-ONC-1540.³⁻⁵

Le carcinome épidermoïde cutané représente environ 20 % de l'ensemble des tumeurs cutanées malignes après le carcinome basocellulaire, ce qui en fait le second cancer de la peau non-mélanome le plus fréquent.⁶ Le taux de nouveaux cas à l'échelle mondiale a augmenté de plus de 200 % entre 1956 et 2012.⁷⁻¹⁰ En Suisse, le nombre de nouveaux cas se situe aux environs de 5'000 cas par an.¹¹ Pour le traitement du CEC, les tumeurs limitées localement sont généralement excisées par voie chirurgicale, ce qui permet de guérir 95 % des patients.^{1,6} La chirurgie n'est pas indiquée lorsqu'il est peu probable qu'elle entraîne une guérison, lorsque le patient refuse de subir une excision chirurgicale et/ou lorsque celle-ci entraîne une défiguration ou une perte fonctionnelle.¹ La radiothérapie constitue une autre option pour le traitement du CEC.¹ Celle-ci peut être utilisée comme mesure adjuvante lorsque la tumeur n'est pas résécable.¹ Alors que la plupart des patients atteints de CEC peuvent être guéris par ces mesures thérapeutiques au stade précoce, jusqu'à 8 % d'entre eux développent une récurrence locale, et des métastases dans 4 à 5 % des cas.^{1,2,6,12} Une telle progression de la tumeur aggrave le pronostic des patients atteints. Ainsi, dans le CEC avancé non résécable, la survie médiane se situe entre 8 et 15 mois.^{1,13-20} Le taux de survie à 5 ans qui est de 98 % lorsque l'on prend en considération tous les stades du CEC, peut chuter jusqu'à 11 % en cas de métastases à distance.²¹⁻²⁵

De nouveaux traitements systémiques sont requis

Chez les patients atteints de CEC localement avancé ou métastatique pour lesquels ni la chirurgie ni la radiothérapie ne constituent une option, le recours à un traitement systémique est possible.¹ Mais les chimiothérapies utilisées jusqu'à présent sont dérivées d'autres indications de tumeur ou d'ensembles de données restreints spécifiques au CEC, elles n'ont qu'une efficacité limitée et il n'est pas rare qu'elles soient mal tolérées.^{1,2} Des traitements ciblés par inhibiteurs de l'EGFR sont également utilisés. Ceux-ci présentant un taux de réponse compris entre 25 et 45 % mais la rémission est de courte durée dans la plupart des cas.² Il existe donc un besoin urgent en alternatives thérapeutiques systémiques efficaces et bien tolérées. Dans le carcinome épidermoïde cutané,

la mise en évidence d'une charge mutationnelle élevée fournit un point de départ, car celle-ci est bien plus élevée que la charge mutationnelle observée par exemple dans le mélanome et dans d'autres types de carcinomes épidermoïdes.^{26,27} Le grand nombre de mutations différentes dans le génome tumoral est à son tour un potentiel indicateur de l'efficacité d'une approche immunothérapeutique.^{26,28} Les tumeurs dont la charge mutationnelle est élevée produisent plus de néo-antigènes et augmentent ainsi leur immunogénicité, ce qui les rend alors plus sensibles aux immunothérapies.^{28,29}

Cémipimab, inhibiteur de PD-1 – une option thérapeutique systémique efficace

Les inhibiteurs de point de contrôle ciblant la protéine transmembranaire « programmed cell death receptor 1 » (récepteur de PD-1 ou PD-1) sont envisagés comme approche thérapeutique. L'anticorps IgG4^c monoclonal recombinant humain cémipimab constitue ici une bonne option. Celui-ci se lie aux récepteurs de PD-1 des lymphocytes T infiltrant la tumeur et bloque ainsi leur interaction avec les deux ligands PD-L1 et PD-L2 localisés sur les cellules tumorales.³⁰ Ensuite, les défenses immunitaires de l'organisme préalablement bloquées par l'interaction sont réactivées. Elles sont alors de nouveau en mesure de combattre efficacement le cancer (fig. 1).³⁰ Cémipimab est approuvé en Suisse depuis le 27.05.2020 sous le nom de LIBTAYO® et constitue à ce jour la première et seule thérapie systémique approuvée en monothérapie pour les patients adultes atteints de carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont candidats ni à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.³¹

Les patients atteints de CEC peuvent tirer profit de Libtayo®

L'efficacité de LIBTAYO® dans le traitement du CEC a pu être démontrée dans le cadre de 2 études cliniques prospectives multicentriques incluant des patients atteints de carcinome épidermoïde cutané avancé :

- **R2810-ONC-1423** (étude de phase I en ouvert) : 16 patients qui présentaient un CEC métastatique et 10 patients atteints de CEC localement avancé ont reçu LIBTAYO® pendant une durée allant jusqu'à 48 semaines (3 mg/kg toutes les 2 semaines, i.v.).³
- **R2810-ONC-1540** (étude de phase II non randomisée) : 78 patients présentant un CEC localement avancé et 59 patients atteints de CEC métastatique ont reçu LIBTAYO® (3 mg/kg toutes les 2 semaines, i.v.) ; 56 patients atteints de CEC métastatique ont reçu LIBTAYO® pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines (350 mg toutes les 3 semaines, i.v.).^{4,5}

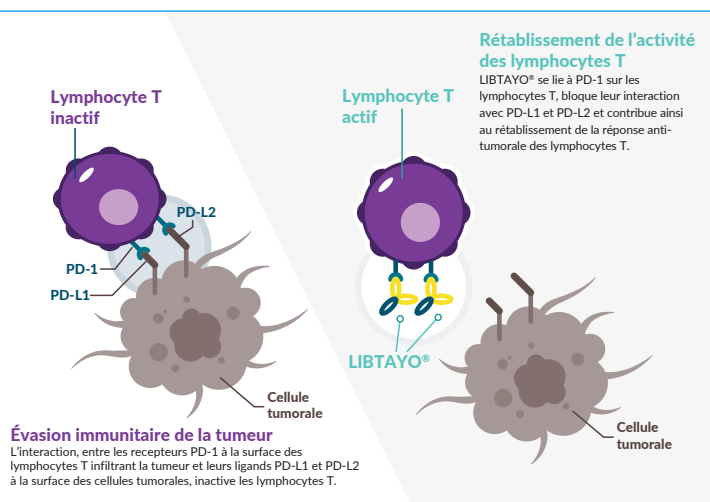


Fig. 1 Principe actif de LIBTAYO® (cémipimab). L'anticorps IgG4 monoclonal recombinant humain se lie de manière spécifique au récepteur de PD-1, bloque ainsi l'interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2 et réactive la réponse immunitaire de l'organisme (selon ²⁹).

L'âge médian des participants à l'étude était de 72 ans (38-96 ans) ; 40,6 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus.³¹ Les patients immunodéprimés ont été exclus de l'étude, de même que les patients ayant déjà reçu au préalable une thérapie anti-PD-1/PD-L1 ou un traitement avec un autre inhibiteur de point de contrôle. De même, les patients atteints de VIH, d'hépatite B/C, de leucémie lymphoïde chronique (CLL)^d ou présentant des troubles de la fonction rénale ou un score ECOG^e ≥ 2 n'ont pas été autorisés à participer.³¹ Les participants à l'étude ont été traités par LIBTAYO® jusqu'à progression de la maladie, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'au terme prévu de l'étude.³¹ Une analyse combinée des données issues des deux études a révélé des taux de réponse

Critères d'évaluation de l'efficacité	métastatique (N = 131)	localement avancé (N = 88)	métastatique plus localement avancé (N = 219)
suivi médian	9,7 mois	10,1 mois	9,7 mois
Taux de réponse			
critère d'évaluation primaire : réponse objective (ORR = CR + PR) (IC à 95 %)	44,3 % (35,6 %–53,2 %)	45,5 % (34,8 %–56,4 %)	44,7 % (38,0 %–51,6 %)
réponse complète (CR) ^a	9,2 %	11,4 %	10,0 %
réponse partielle (PR)	35,1 %	34,1 %	34,7 %
maladie stable (SD)	16,0 %	34,1 %	23,3 %
maladie progressive (PD)	21,4 %	10,2 %	16,9 %
Durée de réponse (DoR)			
Médiane ^b	NR	NR	NR
Patients présentant une DoR ≥ 6 mois %	81,0 %	70,0 %	76,5 %
Délai de réponse (mois)			
Médian (plage)	2,04 (1,7–9,1)	1,91 (1,8–8,8)	2,0 (1,7–9,1)
survie sans progression ^b			
6 mois (IC à 95 %)	62,6 % (53,6–70,4)	73,6 % (61,9–82,1)	66,9 % (60,0–73,0)
12 mois (IC à 95 %)	51,2 % (41,8–59,9)	62,3 % (49,1–72,9)	55,4 % (47,8–62,3)
IC : Intervalle de confiance ; NR : non atteint ; ^a Seuls les patients avec cicatrisation complète d'une atteinte cutanée antérieure ; chez les patients atteints d'un CEC localement avancé dans l'étude R2810-ONC-1540, une biopsie a été nécessaire afin de confirmer la réponse complète. ^b En se basant sur l'estimateur de Kaplan-Meier.			

Tabl. 1 Résultats de l'analyse combinée des données de 219 patients présentant un CEC localement avancé ou un CEC métastatique, issues des études R2810-ONC-1423 et R2810-ONC-1540.³¹

objective similaires (ORR ; critère d'évaluation primaire) chez les patients présentant un CEC métastatique et chez les patients présentant un CEC localement avancé, soit respectivement 44,3 % et 45,5 %.³¹ Au total, 44,7 % des patients ont répondu au traitement par LIBTAYO® et 76,5 % d'entre eux ont obtenu une durée de réponse minimale de 6 mois, avec un délai de réponse moyen de 2 mois après la mise en place du traitement.³¹ Le **tableau 1** présente une synthèse des principaux résultats de l'analyse.³¹

Le profil de sécurité de LIBTAYO® est comparable à celui d'autres inhibiteurs de PD-1.

Dans le cadre des études cliniques R2810-ONC-1423 et R2810-ONC-1540, l'efficacité mais aussi la sécurité de LIBTAYO® ont pu être analysées en détail. À cet effet, l'analyse des données de l'ensemble des 591 patients qui ont participé aux deux études et reçu l'inhibiteur de PD-1 en raison de malignomes solides avancés a donné les résultats suivants :³¹

- Les effets indésirables survenus au cours du traitement étaient très souvent cutanés (éruption : 23,3 % ; prurit : 12,3 %), ou liés au tractus gastro-intestinal (diarrhée : 13,2 %) et à l'état général (fatigue : 21,5 %).³¹
- Au total, des événements indésirables graves sont survenus chez 8,6 % des patients et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5,8 % d'entre eux.³¹

- Des effets indésirables d'origine immunologique ont été démontrés chez 20,1 % des patients ; chez 0,7 % d'entre eux les effets indésirables étaient de grade 5, chez 1,2 % d'entre eux ils étaient de grade 4 et chez 6,1 % d'entre eux de grade 3.³¹
- Les effets indésirables les plus fréquents, consécutifs à des troubles du système immunitaire, étaient une hypothyroïdie (7,1 %), une pneumonie (3,7 %), une intolérance cutanée (2,0 %), une hyperthyroïdie (1,9 %) et une hépatite (1,9 %).³¹
- Chez 4,4 % des patients, ces effets indésirables d'origine immunologique ont conduit à un arrêt définitif du traitement.³¹

Globalement, LIBTAYO® présente un profil de sécurité comparable à celui d'autres inhibiteurs de PD-1.³² Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.³

LIBTAYO®, un protocole d'administration simple

La dose recommandée de LIBTAYO® est de 350 mg/toutes les 3 semaines, administrés chaque fois sous forme de perfusion intraveineuse de 30 minutes. Il n'existe aucune recommandation stipulant d'adapter la dose chez les patients âgés ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une légère insuffisance hépatique. Un test du PD-L1 en début de traitement n'est pas nécessaire. Le traitement par LIBTAYO® peut être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable, pendant une durée toutefois limitée à 2 ans. En cas d'effets indésirables et suivant leur nature et leur intensité, il pourra être nécessaire de modifier ou d'arrêter le traitement.

LIBTAYO® recommandé dans les directives EADO actuelles

Les données favorables quant à l'efficacité et la sécurité de LIBTAYO® figurent également dans les nouvelles directives élaborées sous la responsabilité de l'EADO^f, l'EDF^g et l'EORTC^h pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané invasif.³³ Cémipimab est donc recommandé en tant que traitement de première ligne dans le CEC avancé.³³ En outre, les auteurs affirment que LIBTAYO® est actuellement le seul traitement systémique approuvé en Europe pour ce tableau clinique.³³

En résumé

- Pour les patients atteints de carcinome épidermoïde cutané (CEC) avancé qui ne sont candidats ni à une chirurgie ni à une radiothérapie, le pronostic est jusqu'à présent défavorable.^{1,13–20,34}
- À ce jour, il n'existait en Suisse aucun traitement systémique fondé sur des preuves cliniques qui soit autorisé pour le traitement du CEC avancé. Toutefois, les besoins à cet égard sont urgents.
- Avec l'inhibiteur de point de contrôle LIBTAYO® (cémipimab), nous disposons à présent d'un médicament autorisé qui, en tant que première et seule thérapie approuvée à ce jour, a pu démontrer sa remarquable efficacité clinique chez les patients atteints de CEC localement avancé ou de CEC métastatique.^{3–5,31}
- Dans le même temps, LIBTAYO® a démontré un profil de sécurité comparable à celui d'autres inhibiteurs de PD-1.^{3–5,32}
- LIBTAYO® est recommandé dans les directives de l'EADO en tant que traitement de première ligne dans le CEC avancé et constitue également le seul traitement systémique autorisé à ce jour.³³

1. Stratigos A et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur. J. Cancer. 2019; 51(14): 1989–2007. 2. Leiter-Stöppke U et al. Supplement: Perspektiven der Dermatologie - Kutane Plattenepithelkarzinome: Maligne Tumoren mit hoher Mutationslast. Dtsch. Arztezt. 2019; 116(11): 44. DOI: 10.3238/PersDerma.2019.03.15.01. 3. Migden MR et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. N. Engl. J. Med. 2018; 379(4): 341–51. 4. Migden MR et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). Eur. Soc. Med. Oncol. Annu. Meet. ESMO 2019. Poster. 1318P. 6. Lienhard A. Update zum spinnozellulären Karzinom: Aktuelle Aspekte des Managements von kutanen Plattenepithelkarzinomen. SZD. 2016; 4: 24–6. 7. Xiang F et al. Incidence of non-melanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978–2012: empirical relationships. JAMA Dermatol. 2014; 150(10): 1063–71. 8. Hannksela-Svahn A et al. Basal cell skin carcinoma and other non-melanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. Arch. Dermatol. 1999; 135(7): 781–6. 9. Staples MP et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. Med. J. Aust. 2006; 184(1): 6–10. 10. Karagas MR et al. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. Int. J. Cancer. 1999; 81(4): 555–9. 11. Krebsliga Schweiz 2018. Heller Hautkrebs Basaliom, Spinaliom, Vorstufen. 2nd ed. [ebook] Bern: Krebsliga Schweiz, p.16. Available at: <https://shop.krebsliga.ch/files/webshop/PDFs/deutsch/heller-hautkrebs-011084012111.pdf> [Accessed 10 June 2020]. 12. Roozboom MH et al. Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a defined population. Acta Derm. Venerol. 2013; 93(4): 417–21. 13. Jarkowski A et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. Am. J. Clin. Oncol. 2016; 39(6): 545–8. 14. Foote MC et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2014; 25(10): 2047–52. 15. Dereure O et al. Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Open Study of 14 Patients. Dermatol. Basel Switz. 2016; 232(6): 721–30. 16. Samstein RM et al. Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy. J. Skin Cancer. 2014; 2014: 284582. 17. Maubec E et al. Phase II Study of Cetuximab As First-Line Single-Drug Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. J. Clin. Oncol. 2011; 29(25): 3419–26. 18. Picard A et al. Association of Oncogenic Mutations in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinomas Treated With Cetuximab. JAMA Dermatol. 2017; 153(4): 291–8. 19. Shin DM et al. Phase II and biologic study of interferon alpha, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002; 20(2): 364–70. 20. Cavaliere S et al. Efficacy and safety of single-agent pan-human epidermal growth factor receptor (HER) inhibitor dacomitinib in locally advanced unresectable or metastatic skin squamous cell cancer. Eur. J. Cancer. 2018; 54: 7–15. 21. Schmiltz CD et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. JAMA Dermatol. 2013; 149(5): 541–7. 22. Essigmann M et al. Lateral Temporal Bone Resection in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Report of 35 Patients. J. Neurol. Surg. Part B Skull Base. 2013; 74(1): 54–9. 23. Forest V-I et al. N153: A revised staging system for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with lymph node metastases. Cancer. 2010; 116(5): 1298–304. 24. Brunner M et al. Distant metastases from cutaneous squamous cell carcinoma—analysis of AJCC stage IV. Head Neck. 2013; 35(1): 72–5. 25. Karia PS et al. Clinical and Incidental Perineural Invasion of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Outcomes Data. JAMA Dermatol. 2017; 153(8): 781–8. 26. Chalmers ZR et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. Genome Med. 2017; 9(1): 34. 27. Pickering CR et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2014; 20(24): 6582–92. 28. McGranahan N et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. Science. 2016; 351(6280): 1463–9. 29. Yarchoan M et al. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. N. Engl. J. Med. 2017; 377(25): 2500–1. 30. Burova E et al. Characterization of the Anti-PD-1 Antibody REGN2810 and Its Antitumor Activity in Human PD-1 Knock-In Mice. Mol. Cancer Ther. 2017; 16(5): 861–70. 31. Information professionnelle Libtayo® (mis à jour 2020); www.swissmedinfo.ch. 32. Lee A et al. Cemiplimab: A Review in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Drugs. 2020. 33. Stratigos AJ et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur. J. Cancer. 2019; 2020; Epub ahead of print. 34. Alam M et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. J. Am. Acad. Dermatol. 2018; 78(3): 560–78.

a CEC : Carcinome Épidermoïde Cutané (CSCC : Cutaneous Squamous Cell Carcinoma) b EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor c IgG4 : Immunoglobuline G4 d CLL : Chronic Lymphocytic Leukemia e ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group f EADO : European Association of Dermatologists-Oncology g EDF : European Dermatology Forum h EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

Rédaction : H+O communications Ltd.

Contact : info.ch@sanofi.com ; www.sanofigenzyme.ch. Titulaire de l'autorisation : sanofi-aventis (suisse) sa ; 3, route de Montfleury ; 1214 Vernier



La première et seule thérapie approuvée pour le carcinome épidermoïde cutané avancé (CEC)¹

Pour de plus amples informations, scannez le code QR ci-contre!



1. Stratigos, A.J., et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer, 2020. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.008. [Epub ahead of print].

Libtayo® concentré pour solution pour perfusion. **PA** : cemiplimab. **I** : monothérapie pour le traitement des patients atteints de carcinome épidermoïde cutané métastatique, ou de carcinome épidermoïde cutané localement avancé, qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie curative. **P** : 350 mg toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, durant maximum 2 ans. **CI** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **MP** : des effets indésirables d'origine immunologique sévères et mortels ont été observés. En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, le patient doit être évalué et le traitement au cemiplimab suspendu ou arrêté définitivement. Cemiplimab peut provoquer des réactions liées à la perfusion sévères ou menaçant le pronostic vital. Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe/symptôme de réaction liée à la perfusion. Le traitement par cemiplimab doit être adapté et une corticothérapie administrée. Cemiplimab peut augmenter le risque de rejet chez les patients transplantés ; le rapport bénéfice/risque doit donc être soigneusement évalué. Les études menées chez l'animal ont démontré une toxicité embryo-foetale ; cemiplimab n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace, sauf en cas de nécessité absolue. **EI** : affections cutanées (éruption cutanée, prurit), réactions liées à la perfusion, troubles de la fonction thyroïdienne, pneumonite, stomatite, hépatite, hausse de la valeur hépatique, fatigue, diarrhée, arthralgie, douleurs musculo-squelettiques, arthrite, augmentation de la créatinine sanguine. **Pr** : Libtayo 350 mg/ 7 ml : boîte de 1 flacon à usage unique. **Cat.rem.** : A. **Tit.AMM** : sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. **Màj** : mai 2020. (MAT-CH-2001066-1.0 - 06/2020). Pour plus de renseignements, voir l'information destinée aux professionnels sur www.swissmedinfo.ch.

© 2020 sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE, www.sanofigenzyme.ch. All rights reserved. MAT-CH-2001179-1.0 - 07/2020

Approche pragmatique des syndromes de microangiopathie thrombotique

Dr ALEXANDRINE BRUNNER^a, Pr JACQUES SERRATRICE^a et Dr SEBASTIAN CARBALLO^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1983-7

Alors que la physiopathologie de la microangiopathie thrombotique est de mieux en mieux comprise, la gestion de cette entité en aigu et les différentes options thérapeutiques à disposition restent moins claires. Son identification précoce est indispensable pour permettre une amélioration du pronostic. En l'absence de traitement, le taux de mortalité est très élevé, et ce dans les premiers jours qui suivent le diagnostic. Cet article a pour objectif de permettre une synthèse des stratégies diagnostique et thérapeutique à adopter devant une suspicion de microangiopathie thrombotique chez l'adulte.

A pragmatic approach to the syndromes of thrombotic microangiopathy

Whilst the pathophysiology underlying the diverse thrombotic microangiopathy syndromes is better understood, management of these entities and of the various therapeutic options currently available remains challenging. Early identification of these syndromes is essential to improving prognosis. In the absence of treatment, mortality is high, including in the first days following diagnosis. We present a summary of the diagnostic strategy and therapeutic management of thrombotic microangiopathy in adults.

INTRODUCTION

Depuis sa première description en 1924, la compréhension et par extension la prise en charge de la microangiopathie thrombotique (MAT) ont connu de nombreuses évolutions.^{1,2} La MAT est due à une anomalie de la paroi des artérioles et des capillaires, menant à des thromboses microvasculaires, qu'il faut évoquer devant l'association d'une anémie hémolytique non immune (test de Coombs négatif) et d'une thrombopénie avec schizocytes.¹ Les processus physiopathologiques menant à cette anomalie sont nombreux, ouvrant un diagnostic différentiel large et par conséquent une variabilité importante dans la prise en charge et le traitement. Un des points clés est d'évaluer rapidement la probabilité qu'il s'agisse soit d'un purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT), soit d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU). Dans les années 70, en l'absence de traitement, la survie est estimée à 10% en cas de PTT.³ En 1982, leur physiopathologie est décrite, permettant un affinement des traitements. En 1991, les premières études mettant en place un traitement d'échange plasmatique révèlent des chiffres de survie impressionnants, allant de 78 à 90%.^{4,5} Ces évolutions sont constantes, et

mènent plus récemment à des recherches sur des traitements par anticorps monoclonaux.⁶

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL, PHYSIOPATHOLOGIE

Parmi les MAT, on distingue habituellement les formes acquises, les plus fréquentes, des formes héréditaires et on les différencie en se fondant sur leurs mécanismes physiopathologiques: le PTT est la conséquence du blocage de l'action de la protéine ADAMTS13 ou de son déficit, alors que la physiopathologie du SHU fait intervenir la cascade du complément. Les données récentes de la littérature montrent que cette dichotomie est un peu schématique, mais elle a l'avantage d'être didactique. Nous faisons le choix de l'utiliser pour le reste de l'article.

Le diagnostic différentiel des MAT est large et s'ouvre sur plusieurs grandes catégories. L'évaluation initiale du patient doit se concentrer sur la distinction entre une MAT vraie et la présence d'une condition sous-jacente à l'origine d'un autre processus associant anémie hémolytique et thrombopénie: dans un contexte néoplasique ou infectieux, durant une grossesse (notamment la prééclampsie sévère, ou le syndrome Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP), ou encore lors d'une maladie auto-immune. Ces situations nécessitent une prise en charge ciblée et adaptée à la pathologie de base.

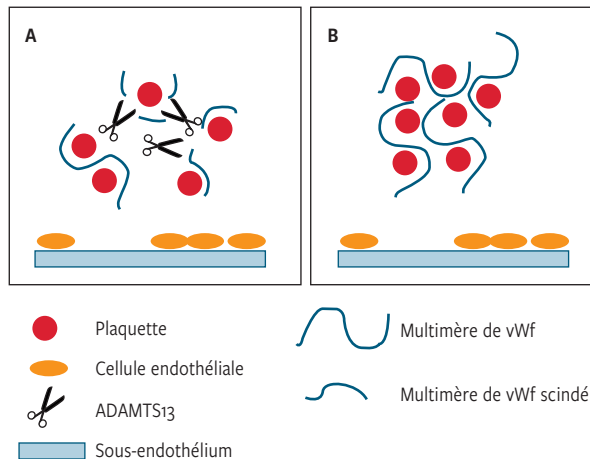
Purpura thrombotique thrombocytopenique

Le PTT, pathologie la plus aiguë parmi les précédentes, est le reflet d'un déficit sévère (< 10%) de l'activité de la protéase ADAMTS13. Cette enzyme clive les grands multimères de facteur von Willebrand (vWF) en de plus petits fragments. Le vWF est une protéine centrale de l'hémostase primaire, qui agit comme un pont entre le sous-endothélium et les plaquettes entre elles (figure 1). Une diminution sévère de l'activité ADAMTS13 mène à une accumulation excessive de grands multimères de vWF, résultant en une aggrégation plaquettaire. Cette hyperaggrégabilité plaquettaire engendre la formation de microthrombi dans les capillaires et artérioles, menant à des lésions ischémiques qui n'épargnent aucun organe. Historiquement, une pentade clinique associant un état fébrile, une thrombopénie, une anémie hémolytique, une dysfonction rénale et des symptômes neurologiques était décrite comme fortement évocatrice d'un PTT.⁷ Avec la progression de la compréhension physiopathologique, on note qu'il n'y a pas de clinique spécifique du PTT et il apparaît évident que l'atteinte systémique puisse se présenter par des symptômes neurologiques (confusion, épilepsie, signes

^aService de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 14
sebastian.carballo@hcuge.ch

FIG 1**Physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique par déficit en protéase ADAMTS13**

A. Situation physiologique; B. PTT avec déficit en ADAMTS13.
PTT: purpura thrombotique thrombocytopénique; vWf: facteur von Willebrand.



(Adaptée de réf. 16).

focaux), néphrologiques, cardiaques liés aux microthrombi, et hémorragiques (épistaxis, hémorragie digestive).

Syndrome hémolytique et urémique

Le SHU dit «typique», intervenant souvent dans un contexte de toxi-infection alimentaire faisant alors l'objet d'une déclaration obligatoire, est un syndrome lié à une shigatoxine, produite par *Shigella dysenteriae* et certains sérotypes d'*Escherichia coli*, bactéries liées à des infections du système digestif. Cette toxine engendre une atteinte directe des cellules épithéliales et mésangiales rénales, ainsi que des endothéliales. Cliniquement, on note la présence de symptômes digestifs avec des douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements. Après résolution des symptômes initiaux, on observe l'apparition d'une atteinte rénale associée à une thrombopénie et une anémie hémolytique.

Le SHU «atypique» ou MAT induite par le complément est la conséquence d'un déficit en facteur freinant la cascade du complément, principalement en facteurs H et I. Cette anomalie entraîne une activation incontrôlée du complément sur les membranes cellulaires, dont l'endothélium et les cellules rénales. Dans 50% des cas, une infection dans les jours précédents est retrouvée, et les patients se présentent avec une symptomatologie peu spécifique comprenant pâleur, asthénie et inappétence.

Microangiopathies thrombotiques induites par les traitements

Parfois la MAT est liée à une réaction immune engendrée par la substance, ou à une toxicité directement dépendante de la dose reçue.⁸ Dans cette situation, la clinique est à nouveau peu spécifique, mais l'anamnèse concernant les traitements habituels, administration de chimiothérapie, ou prise de toxique, est essentielle et permet d'orienter le diagnostic.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE ET PRISE EN CHARGE

Après réalisation d'une formule sanguine complète, avec numération des réticulocytes sur un frottis sanguin permettant de confirmer la présence de schizocytes et dosage des paramètres d'hémolyse (haptoglobine et lactate déshydrogénase (LDH)), dont les résultats sont obtenus rapidement, les investigations sont poursuivies, selon les diagnostics différentiels décrits précédemment. Ainsi, pour une suspicion de PTT, le dosage de l'activité ADAMTS13 est la première mesure, suivi par un dosage des autoanticorps anti-ADAMTS13. Le diagnostic de SHU «typique» est confirmé par la mesure d'une shigatoxine, quant à la MAT induite par le complément, un dosage spécifique à la recherche d'un déficit des facteurs freinateurs de sa cascade est nécessaire. Ces analyses de laboratoire prennent un certain temps et ne sont pas réalisées dans tous les centres, ce qui engendre un délai d'attente allant parfois jusqu'à plusieurs jours. Se pose alors la question de la prise en charge d'une MAT en attente d'un diagnostic précis. Le PTT étant le diagnostic différentiel le plus urgent à traiter, il est indispensable d'en évaluer la probabilité.

SCORE PLASMIC

Pour répondre à cette question, un score a été développé aux États-Unis entre 2007 et 2018, le score Plasmic. Il permet à la fois de prédire le risque de PTT et la réponse au traitement par plasmaphérèse.⁹ Ce score comprend le taux de plaquettes, les paramètres d'hémolyse, l'absence de cancer évolutif dans l'année précédente, d'antécédent de transplantation d'organe ou de cellules souches, le Mean Corpuscular Volume (MCV: volume corpusculaire moyen), l'INR et le dosage de la créatinine (**tableau 1**). Chaque item compte pour un point et le score Plasmic permet d'évaluer le risque d'avoir un PTT. Un score entre 0 et 4 dénote un risque bas (0-4% de patients avec déficit sévère d'ADAMTS13), à 5 à un risque modéré (5-24% de risque) et un score de 6 ou 7 un risque élevé (62-82% de risque). Lors de l'étude de validation externe, avec une cohorte qui différait en âge, composition ethnique et comorbidités, avec une dichotomisation en risque élevé (6-7) versus risques bas et intermédiaire (0-5), ce score obtient une valeur

TABLEAU 1 Le score Plasmic, pour la prédiction de la probabilité de purpura thrombotique thrombocytopénique

Risque élevé (score 5-7 points) et risques intermédiaire/bas (score 0-5 points).
MCV: Mean Corpuscular Volume – volume corpusculaire moyen; PTT: purpura thrombotique thrombocytopénique.

Item	Points
• Taux de plaquettes < 30 G/l	1
• Hémolyse (bilirubine non conjuguée > 2 mg/dl (34 µmol/l), réticulocytes > 2,5% ou haptoglobine indétectable)	1
• Absence de cancer évolutif dans l'année précédente	1
• Absence d'antécédent de transplantation d'organe solide ou de cellules souches	1
• MCV < 90 fl	1
• INR < 1,5	1
• Créatinine < 2,0 mg/l (177 µmol/l)	1

(Adapté de réf. 9).

MAGNESIUM

Diasporal®

La performance,
droit au but.

Excellente
biodisponibilité

1 × par jour

Citrate de magnésium
hautement dosé
(12,4 mmol)

Tous deux
admis aux caisses



Information professionnelle abrégée

Principe actif: magnésii citras anhydricus. **Magnesium-Diasporal® 300 et 300 sans sucre, Granulés:** liste B, remboursé par la caisse maladie; 301 mg Mg²⁺ par sachet (= 12,4 mmol). **Dosage/utilisation:** adultes, enfants à partir de 12 ans: boire 1 sachet/jour dissous dans un liquide. **Présentation:** 20 et 50 sachets. **Indications:** carence en magnésium. Voir Compendium des Médicaments. **Contre-indications:** insuffisance rénale, prédisposition aux concrétions, exsiccose, hypersensibilité au principe actif ou excipients. **Mises en garde et précautions:** troubles de la fonction rénale, troubles bradycardiques de la conduction intracardiaque. **Effets indésirables:** entraîne parfois des selles molles. **Interactions:** tétracycline, cholécicérol. Informations complètes dans le Compendium Suisse des Médicaments. Doetsch Grether AG, Sternengasse 17, CH-4051 Bâle. www.doetschgrether.ch

prédictive positive de 72% et négative de 98%.¹⁰ Notons une proportion élevée (47%) de patients avec déficit sévère d'ADAMTS13 dans cette cohorte externe. Concernant la réponse à un traitement, les analyses de prédiction de la réponse à la plasmaphérèse révèlent une nette amélioration en termes de survie chez les patients à risque élevé. Pour les groupes à risques intermédiaire et bas, la survie n'est pas modifiée par l'instauration d'un traitement.¹⁰

TRAITEMENT

En cas de risque élevé de PTT, le traitement à instaurer en urgence est la plasmaphérèse, qui consiste à remplacer le plasma du patient par celui d'un donneur. Cela présente un double intérêt, car elle permet de fournir de l'ADAMTS13 au patient tout en retirant les autoanticorps, et ainsi d'améliorer drastiquement la survie.^{4,11,12} Les glucocorticoïdes sont recommandés pour un score Plasmic entre 5 et 7, ou en cas de déficit sévère en ADAMTS13. Très peu d'études sur le sujet sont disponibles, en raison de bénéfices nettement supérieurs aux risques ou effets secondaires potentiels. L'intérêt dans la MAT acquise est de diminuer le taux d'autoanticorps, notamment anti-ADAMTS13. La posologie est à adapter selon la clinique, en cas de risque standard, prednisone 1 mg/kg une fois par jour per os; et en présence d'anomalies neurologiques ou de troubles de la conscience, la recommandation est d'administrer le traitement par voie intraveineuse (méthylprednisolone 125 mg 2-4 x/jour).^{13,14}

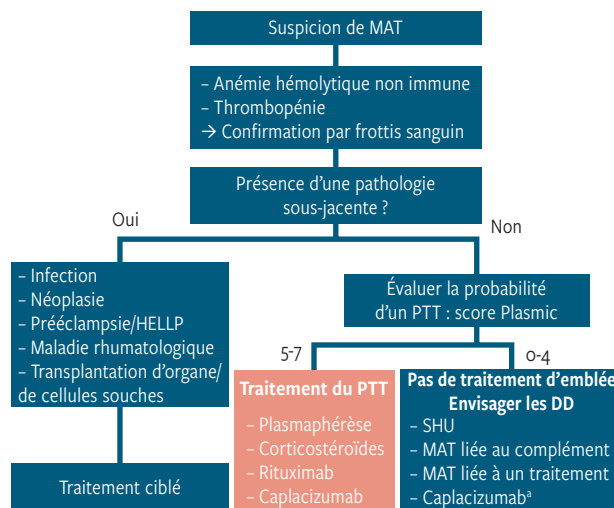
Comme agent immunosuppresseur, le rituximab est également recommandé, l'intérêt de cet anti-CD20 étant une déplétion des lymphocytes B en périphérie et par conséquent une diminution de la production d'anticorps anti-ADAMTS13.¹⁵ Découvert plus récemment, le caplacizumab, un anticorps monoclonal, se fixe aux grands multimères du vWF, ce qui empêche les plaquettes de s'y fixer et limite ainsi la formation de thrombus. Son utilisation est associée avec une normalisation du taux de plaquettes plus rapide, ainsi qu'une incidence de récurrence du PTT plus basse, sans complication majeure.⁶ Le score de prédiction Plasmic permet donc d'orienter la prise en charge soit vers un traitement en urgence par plasmaphérèse, corticothérapie, rituximab et/ou caplacizumab, soit vers une poursuite des investigations afin de mettre en place un traitement ciblé (figure 2).

CONCLUSION

L'établissement d'un diagnostic et la prise en charge précoce permettent d'améliorer le pronostic d'une MAT. Après avoir exclu la présence d'une condition sous-jacente pouvant expliquer les anomalies hématologiques, la priorité est d'évaluer la probabilité qu'il s'agisse d'un PTT. Le score de prédiction Plasmic permet d'orienter la prise en charge soit vers un traitement en urgence par plasmaphérèse, corticothérapie,

	FIG 2	Proposition d'algorithme de prise en charge d'une suspicion de microangiopathie thrombotique	
--	--------------	---	--

a: après poursuite d'investigations en tant que traitement ciblé.
DD: diagnostic différentiel; HELLP: syndrome HELLP – Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Count; MAT: microangiopathie thrombotique; PTT: purpura thrombotique thrombocytopénique; SHU: syndrome hémolytique et urémique.



rituximab et/ou caplacizumab, soit vers une poursuite des investigations afin de mettre en place un traitement ciblé. Malgré une nette amélioration de la survie grâce aux traitements cités, les récurrences de MAT traitées sont fréquentes et de nombreuses études sont en cours pour tenter d'en améliorer le pronostic.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La microangiopathie thrombotique (MAT) est due à une anomalie de la paroi des artérioles et des capillaires, menant à des thromboses microvasculaires
- Chez l'adulte, les principales causes de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), le syndrome hémolytique et urémique, les MAT liées à des traitements et celles liées au complément
- Le PTT étant le diagnostic différentiel le plus urgent à traiter, il est indispensable d'en évaluer la probabilité
- Le score de prédiction Plasmic permet d'orienter la prise en charge soit vers un traitement en urgence par plasmaphérèse, corticothérapie, rituximab et/ou caplacizumab, soit vers une poursuite des investigations afin de mettre en place un traitement ciblé

1 **George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2014;371:654-66.

2 Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a

hitherto undescribed disease. Proc N Y Pathol Soc 1924;21-4.

3 Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – Report of 16 Cases and Review of Literature.

Medicine 1966;45:139-60.

4 Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in

108 patients. N Engl J Med 1991;325:398-403.

5 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of

thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 1991;325:393-7.

6 **Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2019;380:335-46.

7 Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. J Blood Med 2014;5:15-23.

8 Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2007;18:2392-400.

9 Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol 2017;4:e157-64.

10 Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. J Thromb Haemost 2018;16:164-9.

11 Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2010;115:1500-11.

12 Zheng XL, Kaufman RM, Good-nough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2004;103:4043-9.

13 Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ, Haemostasis, Thrombosis Task Force BCfSiH. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol 2003;120:556-73.

14 George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood 2010;116:4060-9.

15 *Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2015;125:1526-31.

16 Veyradier A, Loirat C, Girma AS, et al. Purpura thrombotique thrombocytopenique par déficit héréditaire en ADAMTS13 (syndrome d'Upshaw-Schulman) : actualités et perspectives. Hématologie 2005;11:321-35.

* à lire

** à lire absolument

Fibrillation auriculaire inaugurale lors d'un sepsis: y a-t-il une indication à une anticoagulation?

Dr ARNAUD DOMINATI^a, Pr JACQUES SERRATRICE^a et Dr MEHDI NAMDAR^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 1988-94

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente chez les patients en sepsis admis aux soins intensifs. L'indication à une anticoagulation au long cours se fonde sur des recommandations d'experts qui proposent une anticoagulation thérapeutique pour les FA de plus de 48 heures, compte tenu de données populationnelles. Or, la majorité de ces FA inaugurales semblent durer moins longtemps. La sévérité du sepsis, les médicaments administrés, la présence d'une voie veineuse centrale sont autant de facteurs de risque de survenue. S'y ajoute un risque hémorragique accru, rendant difficile l'application des recommandations usuelles. Nous allons, dans cette revue de littérature, nous intéresser aux facteurs de risque, au pronostic et à l'indication d'une anticoagulation au long cours de la FA inaugurale dans cette population.

New onset atrial fibrillation in patients hospitalized with sepsis: is there an indication for anticoagulation?

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in the general population and in patients with sepsis hospitalized in intensive care. The indication for long-term anticoagulation is based on expert recommendations that take into account data from the general population and thus recommend therapeutic anticoagulation for AF longer than 48 hours. However, a majority of new onset AF in intensive care seem to last less than 48 hours and additional risk factors such as the type of sepsis, the drugs administered as well as the presence of a central venous catheters, are involved. Moreover, the increased of minor and major hemorrhage renders it difficult to apply the usual recommendations. In this literature review, we will focus on the various risk factors, prognosis, and indication of long-term anticoagulation in the new onset AF in this population.

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire est l'arythmie cardiaque la plus fréquente, retrouvée chez 1 à 2% de la population générale de plus de 60 ans. Elle peut atteindre plus de 10% chez les plus de 80 ans.¹ La morbidité et mortalité est importante, principalement expliquée par les AVC et l'insuffisance cardiaque engendrés par sa présence. Si l'âge est le facteur de risque principal dans la population générale, les anomalies cardiaques structurelles

comme les valvulopathies, une cardiomyopathie ou l'association à des comorbidités telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil, d'une dysthyroïdie, d'un diabète, d'une obésité ou d'une insuffisance rénale chronique constituent eux aussi des facteurs de risque reconnus.¹

Chez les patients hospitalisés aux soins intensifs en contexte septique, la fibrillation auriculaire (FA) inaugurale est également l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Son incidence varie selon les études entre 4,5 et 46%.²⁻⁶ Cette variabilité est principalement expliquée par la sévérité du sepsis mais aussi par le type d'étude, rétrospective ou prospective, les premiers sous-estimant le plus souvent la réelle incidence des épisodes de FA en raison de mauvaises méthodes de détection de ces derniers.

Quant à l'apport d'une anticoagulation thérapeutique dans ce contexte, les données qui permettent de pondérer son rapport bénéfices/risques proviennent en majorité d'études issues de la population générale au travers des scores usuels comme le CHA₂DS₂-VASc et le HAS-BLED, dont l'application dans notre population d'intérêt semble incertaine.

Nous allons nous intéresser aux facteurs de risque, au pronostic et à l'indication à une anticoagulation au long cours de la FA inaugurale dans cette population au travers de l'étude des données de la littérature. Afin d'illustrer nos propos, nous envisagerons deux scénarios cliniques différents chez un patient adulte de 60 ans qui présente soit une FA inaugurale transitoire de 50 heures avec un CHA₂DS₂-VASc évalué à 2 points, soit une FA inaugurale transitoire de 8 heures avec un CHA₂DS₂-VASc évalué lui aussi à 2 points. Ainsi, sur la base des recommandations actuelles, dans le premier scénario, le patient recevrait une anticoagulation, en l'absence de contre-indication, mais pas dans le second.

QU'EN EST-IL DE LA RELATION ENTRE LA DURÉE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE ET LA FORMATION D'UN THROMBUS?

Sur la base d'une revue de la littérature et d'un consensus d'experts, le temps minimal d'apparition d'un thrombus de l'oreille gauche retenu est de 48 heures, raison pour laquelle il est recommandé de ne pas effectuer de cardioversion (médicamenteuse ou électrique) au-delà, en l'absence d'instabilité hémodynamique, sans anticoagulation préalable bien con-

^aService de médecine interne général, HUG, 1211 Genève 14,

^bService de cardiologie, HUG, 1211 Genève 14

arnaud.dominati@hcuge.ch | jacques.serratrice@hcuge.ch

mehdi.namdar@hcuge.ch

Triple combinaison fixe extrafine¹

Pour vos patients BPCO symptomatiques*



NOUVEAU

Trimbow®

La seule triple combinaison fixe extrafine¹



* Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes ayant présenté au moins 1 exacerbation modérée au cours des 12 derniers mois et non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI/LABA ou par l'association d'un LABA/LAMA.

¹ Trimbow®, information professionnelle, janvier 2020, www.swissmedicinfo.ch

Trimbow® 87/5/9, solution pour inhalation en flacon pressurisé. **C:** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 µg de dipropionate de béclométasone, 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté et 9 µg de glycopyrronium (sous la forme de 11 µg de bromure de glycopyrronium). **I:** Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes ayant présenté au moins 1 exacerbation modérée au cours des 12 derniers mois et non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action. **Po:** 2 inhalations 2 fois par jour. **CI:** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Préc:** Trimbow n'est pas destiné au traitement des symptômes aigus d'un bronchospasme ou d'une exacerbation. Un bronchospasme paradoxal peut survenir se traduisant par une augmentation des sibilants et de la dyspnée immédiatement après l'administration de Trimbow. Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées. La prudence est requise chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires ou des troubles du rythme cardiaque, une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome ou une hypokaliémie non traitée. Risque de pneumonie. Se gargariser ou rincer la bouche après l'application du produit. **G/A:** Ne pas administrer pendant la grossesse ou l'allaitement. **Ei:** Fréquents: pneumonie, pharyngite, candidose orale, infections des voies urinaires, rhinopharyngite, maux de tête, dysphonie. **IA:** Éviter l'utilisation de bêtabloquants non cardiosélectifs, prudence en cas de l'utilisation simultanée de médicaments bêta-adrénergiques. **Cons:** Pharmacie: à conserver au réfrigérateur (2-8°C, 18 mois). Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Après délivrance au patient: 4 mois à température ambiante (jusqu'à 25°C). **Prés:** Emballage avec 120 et 360 doses. **Liste B.** Informations détaillées: www.swissmedicinfo.ch. Titulaire de l'autorisation: **Chiesi SA**. Répartiteur: **Vifor SA**, CH-1752 Villars-sur-Glâne. Mise à jour de l'information: janvier 2020.

duite.¹ Cependant, Stoddard et coll.⁷ et Kleemann et coll.,⁸ dans deux études prospectives observationnelles de 317 et 366 patients respectivement, hors contexte de sepsis, montrent une prévalence de thrombus intracardiaque en cas de FA inaugurale de moins de 48 heures à respectivement 14 et 4% chez des patients ne bénéficiant pas d'anticoagulation thérapeutique préalable.

Concernant les patients hospitalisés aux soins intensifs pour sepsis, les données de la littérature montrent que la durée de la FA est majoritairement inférieure à 48 heures^{2,4,9,10} (tableau 1), indépendamment du type de cardioversion (spontanée, électrique ou médicamenteuse). De plus, Walkey et coll.,¹¹ dans une étude rétrospective de 49 082 patients, rapportent une incidence d'AVC en intrahospitalier, significativement plus importante chez les patients avec FA inaugurale que chez ceux en rythme sinusal lors d'un sepsis (2,6 vs 0,6%; odds ratio (OR): 2,70; intervalle de confiance (IC) 95%: 2,05-3,57; $p < 0,001$). La limite principale de cette étude étant une mauvaise méthode de détection des épisodes de FA secondaire à l'aspect rétrospectif.

Tenant compte des recommandations actuelles et de ces données, le risque serait de ne pas traiter ces patients alors que le risque d'événements thromboemboliques semble significatif.

Y A-T-IL UN IMPACT SUR LA MORTALITÉ INTRAHOSPITALIÈRE?

Kuipers et coll.⁶ révèlent, dans une revue systématique de 11 études regroupant 91 022 patients hospitalisés aux soins

intensifs pour sepsis, une mortalité intrahospitalière significativement augmentée chez les patients avec une FA inaugurale en comparaison de ceux sans, dans la majorité des études. Shaver et coll.,⁹ dans une étude de cohorte prospective de 1770 patients hospitalisés aux soins intensifs pour raisons médicochirurgicales, ainsi que Walkey et coll.¹¹ dans une étude rétrospective de 49 082 patients comparant les patients avec ou sans FA inaugurale lors d'un sepsis, rapportent que la survenue d'une FA inaugurale augmente significativement la mortalité intrahospitalière (31 vs 17%; $p < 0,001$ et 56 vs 39%; $p < 0,001$, respectivement). Ainsi, la FA inaugurale serait un facteur indépendant de mortalité intrahospitalière après analyse multivariée (OR: 1,62; IC 95%: 1,14-2,29; $p = 0,007$ et risque relatif (RR): 1,07; IC 95%: 1,04-1,11; $p < 0,001$, respectivement).

Toutefois, dans l'étude prospective multicentrique européenne effectuée par Annane et coll.¹⁰ dans 26 services de soins intensifs médicochirurgicaux et portant sur 1341 patients, on ne retrouve pas d'association entre la survenue d'une FA inaugurale et la mortalité à 28 jours. Cela pose la question de la réalité de la responsabilité de la FA inaugurale sur la mortalité à court terme.

QU'EN EST-IL DE LA RÉCIDIVE ET DE LA MORTALITÉ À LONG TERME?

Walkey et coll.,¹² dans une étude rétrospective de 138 772 patients aux soins intensifs pour sepsis avec FA préexistante, inaugurale ou sans FA, montrent une récurrence de FA à 1 an dans le groupe «inaugurale» à 44% (versus 57% dans le

TABLEAU 1

Incidence et morbidité d'une fibrillation auriculaire inaugurale aux soins intensifs

DS: déviation standard; EI: écart interquartile; ETE: événements thromboemboliques; FA: fibrillation auriculaire; IC: intervalle de confiance; IDM: infarctus du myocarde; ND: non documenté; OR: odds ratio; RR: risque relatif; RS: rythme sinusal; vs: versus.

Référence	Type d'étude	Sévérité du sepsis, nombre de patients	Incidence de la FA inaugurale n (%)	Durée de la FA inaugurale (heures)	Mortalité intrahospitalière FA vs RS (%)	Morbidité intrahospitalière FA vs RS (%)
Seemann, et coll. 2015 ¹⁶	Prospective	Choc septique n = 71	30 (42)	Médiane: 19,5 h 00 EI 25-75%: 3-57 h 00	42 vs 48, $p = 0,63$	AVC 0% pour les 2
Shaver, et coll. 2015 ⁹	Prospective	Sepsis sans précision n = 1052	79 (7,5)	65 % < 48 h 00	33 (FA inaugurale et récurrente) vs 22, $p = 0,004$; OR: 2,92 (IC 95%: 1,52-5,60; $p = 0,001$)	-
Guenancia, et coll. 2015 ¹⁷	Prospective	Choc septique n = 66	29 (44)	Moyenne (\pm DS) 18,6 h (\pm 35,4 h 00)	24 vs 19, $p = 0,61$	-
Champion, et coll. 2014 ¹⁸	Prospective	Tout patient aux soins intensifs pour raison médicochirurgicale, exclusion de la chirurgie cardiovasculaire, inclusion FA récurrentes n = 846	108 (12,8)	Médiane: 4 h 00 EI 10-90%: 1-47 h 00	56 vs ND, OR ajusté: 2,1 (IC 95%: 1,4-3,1; $p = 0,0001$)	ETE 11 vs ND (AVC: n = 5; infarctus mésentérique: n = 3; IDM embolique: n = 2; ischémies des membres inférieurs: n = 2)
Walkey, et coll. 2011 ¹¹	Rétrospective	Sepsis sévère/choc septique n = 49 082	2896 (5,6)	-	56 vs 39 RR ajusté: 1,07 (IC 95%: 1,04-1,11; $p < 0,001$)	AVC 2,6 vs 0,6 OR ajusté: 2,70 (IC 95%: 2,05-3,57; $p < 0,001$)
Annane, et coll. 2008 ¹⁰	Prospective	Réanimation médicochirurgicale n = 1341	163 (12)	Min.-max.: 2-10,5 h 00	29 vs 17 OR ajusté: 0,69 (IC 95%: 0,38-1,26; $p = 0,23$)	AVC 15 vs 6 OR ajusté: 2,64 (IC 95%: 1,19-5,84; $p = 0,01$)

(Adapté de réf. 4).

groupe avec FA préexistante). Ils rapportent également une morbidité (AVC, insuffisance cardiaque) et une mortalité à court et long termes (jusqu'à 5 ans) significativement plus élevées chez les patients avec FA inaugurale que sans FA même après un ajustement sur les facteurs de risque de mortalité liés au patient et au sepsis. Les limitations étant les caractéristiques des patients (morbidités importantes, CHA₂DS₂-VASC entre 6 et 7 points en moyenne dans les trois groupes, taux de mortalité > 70% dans les trois groupes) ainsi que la possible présence d'une FA paroxystique non diagnostiquée avant l'hospitalisation.

Lubitz et coll.¹³ en reprenant les données de The Framingham Heart Study, ont réalisé une étude de cohorte rétrospective de 1409 patients, s'intéressant à la morbidité (AVC, insuffisance cardiaque) et à la mortalité à long terme (jusqu'à 15 ans) des FA inaugurales secondaires à un facteur précipitant, dont le sepsis, en comparaison aux FA inaugurales sans facteur précipitant. Les résultats montrent une récurrence de FA de 61% à 15 ans pour le groupe sepsis, ce qui n'était que modérément inférieur au pourcentage des patients atteints de FA sans facteur précipitant (71% à 15 ans). Ils ne retrouvent pas de différence significative pour les critères d'évaluation précités entre les groupes de FA inaugurale avec ou sans facteur précipitant. Ces données suggèrent que la survenue d'une FA inaugurale, même transitoire, aux soins intensifs lors d'un sepsis entraîne une augmentation significative de la morbidité à long terme, semblant aussi importante que chez les patients avec FA sans facteur précipitant.

EXISTE-T-IL DES FACTEURS DE RISQUE INHÉRENTS AU SEPSIS?

L'incidence augmentant avec la sévérité du sepsis²⁻⁶ (tableau 2) suggère des facteurs de risque inhérents au contexte septique lui-même. La revue systématique de Kuipers et coll.,⁶ précédemment citée, ainsi que la méta-analyse de Bosch et coll.¹⁴ regroupant 8 études dont une randomisée et contrôlée, portant sur plus de 100 000 patients, montrent que la FA inaugurale lors d'un sepsis survient le plus souvent chez des patients

présentant des facteurs de risque comparables à la population générale en termes d'âge, d'anomalie structurelle et de comorbidité. S'y ajoutent les facteurs liés aux sepsis et à sa prise en charge. En particulier les troubles électrolytiques, l'hypoxémie, l'utilisation de vasopresseurs ou d'inotropes positifs, ainsi qu'une tension artérielle moyenne cible élevée, voire la présence d'un cathéter veineux central. Ces derniers semblent jouer un rôle plus important dans le déclenchement de la FA que les facteurs de risque habituels rencontrés dans la population générale. À l'inverse, certains paramètres, comme l'utilisation de corticoïdes, semblent protecteurs. Toutefois, l'hétérogénéité et le caractère rétrospectif des études sur lesquelles les revues systématiques sont fondées minimisent la qualité des données.

La survenue d'une FA inaugurale aux soins intensifs lors d'un sepsis semble donc être la résultante à la fois de facteurs de risque liés au patient et de ceux liés au sepsis et aux soins intensifs. Compte tenu de ces données, il pourrait s'avérer utile de dépister les patients à haut risque de développer une FA inaugurale lors d'un sepsis afin de limiter les facteurs de risque potentiellement réversibles.

Y A-T-IL UNE UTILITÉ À UN SCORE DE PRÉDICTION?

Klein Klouwenberg et coll.,³ dans une étude de cohorte prospective de 1782 patients admis aux soins intensifs pour sepsis, ont développé et validé un modèle de prédiction évaluant le risque d'occurrence d'une FA inaugurale dans les 24 heures et jusqu'à 7 jours après admission aux soins intensifs pour sepsis, prénommé «SAFE score». Ce dernier est basé sur l'impact des facteurs de risque retrouvés comme significatifs dans leur étude pour développer une FA lors d'un sepsis aux soins intensifs. Ces derniers étant l'âge, un IMC de plus de 30 kg/m², une immunosuppression, l'utilisation d'un vasopresseur ou d'un inotrope positif, une créatinine supérieure à 120 µmol/l, le taux sanguin de potassium, la fraction inspirée en oxygène et l'inflammation (valeurs de la CRP et des leucocytes). L'étude montre de bonnes discriminations (C-statistic: 0,81; IC 95%: 0,79-0,84) et calibration, avec une performance similaire dans

TABLEAU 2 Incidence de la fibrillation auriculaire inaugurale selon la sévérité du sepsis

Les chiffres et pourcentages correspondent aux FA inaugurales selon la sévérité du sepsis. En l'absence de précision de la sévérité du sepsis, l'incidence combinée est rapportée.

*Cette étude n'était pas formellement restreinte aux patients hospitalisés aux soins intensifs.

FA: fibrillation auriculaire.

Références	Sepsis	Sepsis sévère	Choc septique
Patients aux soins intensifs			
Arora et coll., 2007 ¹⁹	[----- 9/18 (50%) -----]		
Christian et coll., 2008 ²⁰	6/184 (3%)		10/90 (11%)
Gomez et coll., 2012 ²¹	0/10 (0%)	1/28 (4%)	4/62 (6%)
Goodman et coll., 2007 ²²	[----- 37/149 (25%) -----]		
Meierhenrich et coll., 2010 ²			23/50 (46%)
Salman et coll., 2008 ²³	2/14 (14%)	3/13 (23%)	20/54 (37%)
Seguin et coll., 2006 ²⁴		3/29 (10%)	2/7 (29%)
Seguin et coll., 2004 ²⁵		5/84 (6%)	7/23 (30%)
Wells et coll., 2011 ²⁶			132/465 (28%)
Tout patient hospitalisé			
Walkey et coll., 2011 ^{11*}		1074/20 253 (5%)	1822/28 829 (6%)

(Adapté de réf. 6).

une cohorte de validation indépendante (C-statistic: 0,80; IC 95%: 0,76-0,85). Cependant, l'utilisation de ce score reste limitée dans la mesure où il est fondé sur une étude monocentrique observationnelle et, comme nous l'avons mentionné plus haut, l'impact des facteurs de risque est très hétérogène selon les études. Pour répondre à la question de l'utilité d'un tel score, d'autres études devraient être effectuées afin d'évaluer la performance et l'éventuel bénéfice en termes d'impact sur la prise en charge.

EXISTE-T-IL UNE INDICATION À UNE ANTICOAGULATION DURANT LE SÉJOUR AUX SOINS INTENSIFS?

L'initiation d'une anticoagulation thérapeutique pour FA inaugurale au cours d'un sepsis chez des patients aux soins intensifs est limitée. En effet, la sévérité de l'infection peut entraîner une altération de la coagulation et de la fonction plaquettaire, rendant le risque hémorragique et/ou thromboembolique difficile à évaluer. S'y ajoutent les comorbidités.

Walkey et coll.¹⁵, dans une étude de cohorte rétrospective de 38 582 patients, se sont intéressés à l'incidence d'AVC et d'événements hémorragiques cliniquement significatifs chez des patients hospitalisés aux soins intensifs pour sepsis, qui ont développé une FA inaugurale. Deux cohortes avec ou sans anticoagulation y sont comparées. Les auteurs constatent une majoration des événements hémorragiques dans le groupe anticoagulé, sans diminution du nombre d'AVC. De plus, l'aptitude du score CHA₂DS₂-VASC à prédire les événements ischémiques durant le séjour aux soins intensifs pour un sepsis s'avère inefficace avec une valeur C-statistic à 0,526 (IC non indiqué dans l'article, ni les suppléments), soit proche du hasard.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car limités par le design d'une étude rétrospective, l'existence de nombreuses différences significatives dans les comorbidités des patients comparés entre les deux groupes. Ces dernières ont sûrement joué un rôle dans la décision d'une anticoagulation thérapeutique. Par ailleurs, certaines données importantes telles que la notion d'un antécédent de FA ou d'épisodes d'anticoagulation antérieures sont manquantes.

QU'EN EST-IL DE L'INDICATION À UNE ANTICOAGULATION AU LONG COURS?

L'incidence de la FA inaugurale chez les patients hospitalisés aux soins intensifs pour sepsis varie selon les études entre 4,5 et 46%.²⁻⁶ Elle est probablement sous-estimée dans la majorité des études qui sont rétrospectives pour la plupart et qui pèchent par de mauvaises méthodes de détection de la FA. Ces épisodes durent majoritairement moins de 48 heures mais présentent un haut taux de récurrences entre 44% à 1 an¹² et 61% à 15 ans.¹³ Ces patients présentent une morbidité supérieure aux patients hospitalisés pour les mêmes raisons mais ne présentant pas de FA inaugurale au cours de leur séjour. Enfin, la morbidité chez ces patients est comparable à ceux présentant une FA sans facteur précipitant. Ainsi, la FA inaugurale semble être un facteur indépendant de mortalité et pas seulement un marqueur de mauvais pronostic. Ceci met en exergue les fac-

teurs de risque liés au sepsis et aux soins intensifs qui sont potentiellement modifiables. Un score de prédiction pourrait s'avérer utile pour dépister les patients à haut risque afin de limiter ces facteurs modifiables. Il manque toutefois les études permettant d'en évaluer un éventuel bénéfice.

L'anticoagulation thérapeutique durant l'épisode aigu aux soins intensifs ne semble pas apporter de bénéfice mais plutôt une augmentation du risque hémorragique sous réserve d'un niveau d'évidence faible. L'utilisation du CHA₂DS₂-VASC ne s'avère pas représentative durant un séjour aux soins intensifs pour sepsis, rendant la décision d'initiation d'une anticoagulation thérapeutique encore plus difficile.

Compte tenu de tous ces éléments, il semble indiqué de débiter une anticoagulation thérapeutique, à distance de l'épisode de sepsis aux soins intensifs, sous réserve d'un rapport bénéfices/risques favorable, en s'appuyant sur les scores usuels CHA₂DS₂-VASC et HAS-BLED, qui pourraient alors être utilisés.

CONCLUSION

La FA inaugurale lors d'un sepsis aux soins intensifs présente une incidence variable selon les études. Elle est toutefois probablement sous-estimée. Les données de la littérature rapportent une morbidité significativement augmentée, malgré des épisodes de FA inférieurs à 48 heures lors du sepsis. Elle apparaît donc aussi importante que ceux avec une FA sans facteur précipitant.

Il n'existe actuellement pas de donnée disponible soutenant l'initiation d'une anticoagulation thérapeutique de routine, dans la phase aiguë aux soins intensifs, chez ces patients. La décision reste difficile et doit toujours être prise sur une base individuelle. La prévention du risque thromboembolique et l'évaluation du risque hémorragique dans le contexte particulier des soins intensifs nécessitent des études dédiées. L'anticoagulation à long terme semble recommandée chez ces patients, sous réserve de l'absence de contre-indication.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'incidence de la fibrillation auriculaire inaugurale chez les patients aux soins intensifs pour sepsis varie selon les études entre 4,5 et 46% (2-6); elle est probablement sous-estimée, la majorité des études étant rétrospectives avec de mauvaises méthodes de détection de la FA
- Le taux de récurrence et la morbidité chez ces patients semblent aussi importants que dans la population générale
- L'utilisation du score CHA₂DS₂-VASC ne s'avère pas représentative durant un séjour aux soins intensifs pour sepsis, rendant la décision d'initiation d'une anticoagulation thérapeutique encore plus difficile
- L'anticoagulation thérapeutique à long terme semble recommandée, une fois le sepsis résolu, en évaluant le rapport bénéfices/risques à l'aide des scores usuels, le CHA₂DS₂-VASC et le HAS-BLED. Il convient évidemment de réévaluer cette indication au minimum une fois par an

Traumatismes aigus ? Éraflures ? Traumaplant uniquement !*

Traumatismes aigus
et contus

Douleurs articulaires
et musculaires

Éraflures

Traumaplant®
Pflanzliches Arzneimittel
Médicament phytothérapeutique

100 g Salbe 100 g Pommade
Extrakt aus Beinwellkraut Extrait de fleurs et de feuilles de consoude

BioMed®

Traumaplant®
Naturellement efficace

- ◆ cicatrisante¹
- ◆ analgésique²
- ◆ anti-inflammatoire³

Références: 1. Barna M et al. (2007). «Wound Healing Effect of a Symphytum Herb Extract Cream (Symphytum x uplandicum NYMAN): Results of a Randomized, Controlled Double-Blind Study». Wiener Med Wochenschr 157(21/22): 569-574. 2. Kucera M et al. (2012). «Topischer Beinwellextrakt: Studie bestätigt rasche Wirksamkeit bei Myalgien durch Überlastung oder akut stumpfe Traumen.» J. Pharmakol. Ther. 21(4): 112-117. 3. Casetti F et al. (2014). «Beinwellsalbe. Klinischer Nutzen und Wirkmechanismus in der Haut.» Z. Phytother. 35(6): 268-272.

Traumaplant® Pommade: C: 1g: Symphyti herbae recentis extractum eth. liq. (DER 2-3:1) 100 mg I: Contusions, entorses, douleurs articulaires et musculaires, éraflures. P: Enfants >6 ans et ad.; traiter lieu affecté 1-5x par jour. CI: Hypersensibilité à l'un des composants, peau lésée. P: Ne pas utiliser avec des compresses hermétiques. IA: Aucune interaction connue. G/A: Selon l'avis du médecin. EI: Rares: Réactions allergiques cutanées. E: Tube 100 g. Cat. D. Pour des informations détaillées, voir www.swissmedinfo.ch. *admis par les caisses-maladie

Autres informations: BioMed AG, Überlandstrasse 199, 8600 Dübendorf, www.biomed.ch. © BioMed AG.01/2019. Tous droits réservés.

*Contrairement à d'autres préparations topiques indiquées pour des « traumatismes contus », Traumaplant peut également être utilisée en cas d'éraflures et d'autres blessures de la peau sans saignement. Information sur le médicament ; www.swissmedinfo.ch, accédée le 23.07.2018.

- 1 ** 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.
- 2 Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Critical Care* 2010;14:R108.
- 3 Klein Klouwenberg PMC, Frencken JF, Kuipers S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:205-11.
- 4 * Labbé V, Ederhy S. Faut-il anticoaguler les patients présentant une fibrillation atriale de novo en réanimation ? *Réanimation* 2016;25:187-201.
- 5 Wetterslev M, Haase N, Hassager C, et al. New-onset atrial fibrillation in adult critically ill patients: a scoping review. *Intensive Care Med* 2019;45:928-38.
- 6 Kuipers S, Klouwenberg PMK, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2014;18:688.
- 7 Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: A transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452-9.
- 8 Kleemann T, Becker T, Strauss M, Schneider S, Seidl K. Prevalence of Left Atrial Thrombus and Dense Spontaneous Echo Contrast in Patients With Short-Term Atrial Fibrillation < 48 Hours Undergoing Cardioversion: Value of Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1403-8.
- 9 Shaver CM, Chen W, Janz DR, et al. Atrial fibrillation is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2015;43:2104-11.
- 10 Annane D, Sebillé V, Duboc D, et al. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:20-5.
- 11 Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident Stroke and Mortality Associated With New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With Severe Sepsis. *JAMA* 2011;306:2248-54.
- 12 Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term Outcomes Following Development of New-Onset Atrial Fibrillation During Sepsis. *Chest* 2014;146:1187-95.
- 13 ** Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, et al. Long-Term Outcomes of Secondary Atrial Fibrillation in the Community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2015;131:1648-55.
- 14 * Bosch NA, Cohen DM, Walkey AJ. Risk Factors for New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine* 2019;47:280-7.
- 15 * Walkey AJ, Quinn EK, Winter MR, McManus DD, Benjamin EJ. Practice Patterns and Outcomes Associated With Use of Anticoagulation Among Patients With Atrial Fibrillation During Sepsis. *JAMA Cardiology* 2016;1:682.
- 16 Seemann A, Boissier F, Razazi K, et al. New-onset supraventricular arrhythmia during septic shock: prevalence, risk factors and prognosis. *Ann Intensive Care* 2015;5:27.
- 17 Guenancia C, Binquet C, Laurent G, et al. Incidence and predictors of new-onset atrial fibrillation in septic shock patients in a medical ICU: data from 7-day holter ECG monitoring. *PLoS ONE* 2015;10:e0127168.
- 18 Champion S, Lefort Y, Gaüzère BA, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores can predict thromboembolic events after supraventricular arrhythmia in the critically ill patients. *J Crit Care* 2014;29:854-8.
- 19 Arora S, Lang I, Nayyar V, et al. Atrial fibrillation in a tertiary care multidisciplinary intensive care unit-incidence and risk factors. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:707-13.
- 20 Christian SA, Schorr C, Ferchau L, et al. Clinical characteristics and outcomes of septic patients with new-onset atrial fibrillation. *J Crit Care* 2008;23:532-6.
- 21 Gomez Duque M, Enciso Olivera C, Peña Torres E, et al. ECAIS study: Inadvertent cardiovascular adverse events in sepsis. *Medicina Intensiva (English Edition)* 2012;36:343-50.
- 22 Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg* 2007;104:880-6.
- 23 Salman S, Bajwa A, Gajic O, et al. Review of a large clinical series: paroxysmal atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. *J Intensive Care Med* 2008;23:178-83.
- 24 Seguin P, Laviolle B, Maurice A, et al. Atrial fibrillation in trauma patients requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2006;32:398-404.
- 25 Seguin P, Signouret T, Laviolle B, et al. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit*. *Crit Care Med* 2004;32:722-6.
- 26 Wells G, Morris P. Incidence and prognosis of atrial fibrillation in patients with sepsis. *Cardiol Res [Internet]* 2011 [cited 2020 Sep 22];Available from: / www.cardiologyres.org/index.php/Cardiologyres/article/view/108

* à lire

** à lire absolument

Facteurs de croissance granulocytaire dans le traitement curatif des neutropénies fébriles

Dre ELISA BUCHS^a, Pr YVES CHALANDON^b, Dr ALEX FRIEDLAENDER^c, Dr JÉRÔME STIRNEMANN^a et Pr THOMAS AGORITSAS^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1995-2000

La neutropénie fébrile secondaire à une chimiothérapie nécessite une hospitalisation dans 20 à 30% des cas, et est alors associée à une mortalité supérieure à 10%. Les patients hospitalisés pour une neutropénie fébrile nécessitent des mesures d'isolement strictes, avec parfois des répercussions non négligeables sur les plans physique et psychique. Les facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) tiennent une place bien établie dans les préventions primaire et secondaire de la neutropénie liée aux cycles de chimiothérapie. Cependant, la place des G-CSF dans le traitement curatif de la neutropénie fébrile postchimiothérapie semble moins claire. Cet article a pour but de résumer l'évidence et discuter des recommandations actuelles dans cette indication thérapeutique.

Granulocyte-Colony Stimulating Factors as adjunctive therapy in patients with neutropenic fever

Chemotherapy induced neutropenic fever requires a hospitalization in 20-30% of cases and is then associated with a mortality above 10%. Hospitalized patients require strict isolation, which sometimes results in a substantial physical and psychological burden. Granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF) are established in the primary and secondary prevention of chemotherapy-induced neutropenia. However, their role as adjunctive therapy in patients with neutropenic fever is less clear. This review resumes current best evidence in this area and discusses current recommendations.

CAS CLINIQUE

Un cancer du poumon d'emblée métastatique au niveau osseux a été diagnostiqué il y a 3 mois chez une patiente de 70 ans, en bonne santé habituelle. Elle ne présentait pas de comorbidité particulière et était en excellent état général. Elle a reçu un premier cycle de chimiothérapie il y a 5 jours et est hospitalisée pour un état fébrile à 39 °C sans foyer clinique, avec mise en évidence d'une neutropénie à 0,05 G/l. Un traitement antibiotique empirique est débuté. En tant que médecin en charge, vous vous posez la question de l'utilité d'ajouter des facteurs de croissance granulocytaire à la prise en charge de cette neutropénie fébrile.

^aService de médecine interne générale, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^bService d'hématologie, Département d'oncologie, HUG et Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^cService d'oncologie, Département d'oncologie, HUG, 1211 Genève 14
elisa.buchs@hcuge.ch | yves.chalandon@hcuge.ch | alex.friedlaender@hcuge.ch
jerome.stirnermann@hcuge.ch | thomas.agoritsas@unige.ch

INTRODUCTION

La neutropénie fébrile représente un problème majeur rencontré suite aux traitements de chimiothérapie des patients présentant des maladies oncohématologiques. Bien que la découverte de nouveaux traitements en oncohématologie améliore le pronostic des patients, ils engendrent également des complications auxquelles les médecins se trouvent régulièrement confrontés. La neutropénie fébrile est fréquente et sa prise en charge centrée sur l'antibiothérapie empirique. Cet article discute la place des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) dans le traitement curatif de la neutropénie fébrile, en association aux traitements standards.

Les G-CSF tiennent une place bien établie dans la prévention primaire. Ils sont en effet administrés après chaque cycle de chimiothérapie considérée à haut risque de neutropénie (c'est-à-dire lorsque le risque est > 20%).¹ L'identification du haut risque de neutropénie se base sur le type de chimiothérapie délivré ainsi que sur des facteurs intrinsèques aux patients tels que l'âge (il est par exemple recommandé d'administrer des facteurs de croissance chez les patients de plus de 65 ans), les comorbidités, l'hypoalbuminémie, l'hyperbilirubinémie, l'état général et un score fonctionnel abaissé (exemple selon l'index de Karnofsky).¹ Il en est de même pour la prévention secondaire: en cas de neutropénie fébrile compliquée ou prolongée lors d'un précédent cycle de chimiothérapie, l'ajout de G-CSF est recommandé pour le cycle suivant.

Cependant, la place des G-CSF dans le traitement curatif de la neutropénie fébrile postchimiothérapie semble moins claire. Cet article a pour but de résumer l'évidence et discuter des recommandations actuelles dans cette indication thérapeutique.

DÉFINITION DE LA NEUTROPÉNIE

La classification de la neutropénie selon l'OMS présente 4 grades en fonction du nombre absolu de neutrophiles polymorphonucléaires (PMN):²

- Grade 1: PMN < 2,0 G/l.
- Grade 2: PMN < 1,5 G/l.
- Grade 3: PMN < 1,0 G/l.
- Grade 4: PMN < 0,5 G/l (agranulocytose).

Le risque de développement d'une infection accroît en fonction du grade de neutropénie et est considéré élevé en dessous de 0,5 G/l. La durée de la neutropénie augmente également la

survenue d'infections. En effet, en cas de neutropénie de 7 à 10 jours, le risque de présenter un état fébrile est de 90% versus 10 à 50% pour une neutropénie d'une durée de 5 à 7 jours.³

DÉFINITION DE LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE

L'European Society for Medical Oncology (ESMO)⁴ définit la neutropénie fébrile par une température $> 38,3^{\circ}\text{C}$ (ou $> 38^{\circ}\text{C}$ à deux reprises, à 2 heures d'intervalle) associée à un nombre absolu de PMN $< 0,5$ G/l.

La neutropénie fébrile secondaire à une chimiothérapie touche 8 patients sur 1000. Parmi ceux-ci, 20 à 30% présentent des complications nécessitant une hospitalisation avec 10% de mortalité, selon les chiffres de l'ESMO de 2016.⁴ La mortalité est supérieure en présence d'une bactériémie ou la mise en évidence d'un foyer infectieux.

Les patients hospitalisés pour une neutropénie fébrile nécessitent des mesures d'isolement strictes, avec parfois des répercussions non négligeables sur les plans physique et psychique. De plus, les infrastructures hospitalières disposent d'un nombre limité de chambres adaptées et le coût d'une telle prise en charge peut être conséquent.

FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE: TYPES ET CARACTÉRISTIQUES

Le mode d'action des G-CSF consiste à stimuler la prolifération et la différenciation des cellules précurseurs des granulocytes en cellules matures et leur relâchement dans la circulation sanguine.

Il existe plusieurs types de G-CSF dont le filgrastim et le pegfilgrastim, respectivement connus sous notamment les noms de Neupogen et Neulasta en Suisse (**tableau 1**). Différentes marques sont actuellement commercialisées en Suisse, avec une variabilité substantielle dans leur prix. Le filgrastim est administré sous forme sous-cutanée 1 x/jour en traitement préventif postchimiothérapie jusqu'à l'amélioration du taux de neutrophiles. Le pegfilgrastim est également administré par voie sous-cutanée, mais en dose unique en raison de sa demi-vie prolongée.

Les effets indésirables les plus fréquents de ces traitements sont les suivants:⁵

- Douleurs musculosquelettiques (27,7%): cédant typiquement sous les antalgiques habituels.
- Anémie (21,1%), thrombopénie (15,7%).
- Céphalées (13,9%).
- Vomissements (21,2%), nausées (19,5%), diarrhée (18,6%).
- Alopecie (13,6%).
- Fatigue (11,9%).
- Inflammation des muqueuses (12,9%).
- Fièvre (28,9%).

FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE: ÉVIDENCE ACTUELLE

L'impact des G-CSF dans les neutropénies fébriles n'est pas encore établi en dehors des situations de préventions primaire

TABLEAU 1

Utilisation en prophylaxie des différents types de facteurs de croissance granulocytaire

Types et utilisations possibles des G-CSF dans des indications prophylactiques après une chimiothérapie.

^a Pas avant 24 heures, mais le plus souvent dès le 5^e jour postchimiothérapie. Durée du traitement jusqu'après le nadir (survenant typiquement entre le 7^e et le 10^e jour).

G-CSF: facteurs de croissance granulocytaire; rHuG-CSF: human granulocyte colony-stimulating factor.

Principe actif	Posologie	Durée traitement en indications prophylactiques	Exemple de marques et prix
Filgrastim = G-CSF Bactéries <i>E. coli</i> génétiquement modifiées	1 x/j SC 0,5 mioU/kg/j	Administration à débiter au plus tôt 24 heures après la chimiothérapie ^a	• Neupogen 666.95 (5 pièces) • Zarzio 574.05 (5 pièces)
Pegfilgrastim = G-CSF Bactéries <i>E. coli</i> génétiquement modifiées	Dose unique SC 6 mg	Administration à débiter au plus tôt 24 à 72 heures après la chimiothérapie ^a	• Neulasta 1668.75 (1 pièce) • Pelmeg 857.55 (1 pièce)
Lénogristim = rHuG-CSF Facteur humain recombinant stimulant les colonies de granulocytes	1 x/j SC 5 µg/kg/j	Administration à débiter au plus tôt 24 heures après la chimiothérapie ^a	• Granocyte 221.05 (5 pièces)

et secondaire.^{6,7} Une revue systématique *Cochrane* de 2014 a résumé les essais randomisés contrôlés disponibles sur le sujet.⁸

Les études s'intéressant au bénéfice direct des G-CSF associés à une antibiothérapie dans les neutropénies fébriles sont au nombre de 14, comprenant un total de 1553 participants (**tableau 2**). Parmi elles, seulement 11 études s'intéressent à une population adulte. Sur ces 11, 5 étudient des patients avec une neutropénie fébrile selon la définition de l'ESMO.

L'analyse des résultats de la revue systématique (**tableaux 3 et 4**) ne permet pas une conclusion définitive quant à l'effet des G-CSF sur la mortalité, toutes causes confondues ou liée aux infections, en raison d'un important risque de biais dans les essais cliniques et d'une imprécision des résultats (comme en témoignent les larges intervalles de confiance). Cependant, on retrouve un effet bénéfique potentiel sur la durée d'hospitalisation, de la neutropénie, de l'état fébrile et de l'utilisation des antibiotiques (qualité de l'évidence limitée). Aucune nouvelle étude randomisée n'a été publiée depuis cette méta-analyse, qui résume donc, en l'état, la meilleure évidence actuelle.

FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE: RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Les différentes sociétés savantes d'oncohématologie (**tableau 5**) ont émis des recommandations sur l'utilisation des G-CSF. Leur usage en prophylaxie primaire et secondaire en cas de haut risque de neutropénie est approuvé par les diverses sociétés. Leur positionnement concernant le rôle

POWER REIMAGINED

UN NOUVEAU TRAITEMENT INNOVANT POUR VOS PATIENTS VIH



**PUISSANTE, DURABLE
EFFICACITÉ^{2,3}**



**BARRIÈRE ÉLEVÉE
CONTRE LES RÉSISTANCES^{2,3}**



**SANS TDF, TAF
ET ABC¹**

DOVATO est indiqué pour le traitement de l'infection à VIH chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans; poids minimum: 40 kg) non prétraités, ou en remplacement d'un traitement antirétroviral actuel chez les patients présentant depuis au moins 6 mois une suppression virologique sous traitement antirétroviral stable, sans antécédent d'échec virologique et sans mutation de résistance du VIH-1 aux antirétroviraux de la classe des INI ou des INTI.¹

Profil de tolérance:

Dans les études GEMINI, les profils de tolérance à la semaine 96 étaient comparables dans les deux bras d'étude et montraient un taux d'EI médicamenteux significativement plus bas pour DTG + 3TC que pour DTG + TDF/FTC. L'EI médicamenteux survenu le plus fréquemment était des maux de tête (1% dans les deux bras d'étude), les interruptions de l'étude en raison d'EI liés aux médicaments étaient de 2% dans les deux bras.² Dans l'étude TANGO, les EI médicamenteux et interruptions de l'étude en raison d'EI à la semaine 48 dans le bras DTG/3TC ont été plus fréquents par rapport à la poursuite d'un régime contenant du TAF (12.2% vs 1.3% et 3.5% vs 0.5%). L'EI médicamenteux le plus fréquent dans le bras d'étude DTG/3TC était l'insomnie (1.1% vs 0% pour la poursuite d'un régime contenant du TAF).³

Références:

1. Dovato Swiss Prescribing Information, www.swissmedinfo.ch. 2. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3):310-318. 3. Van Wyk J, Ajana F, Bishopp F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. Clin Infect Dis. 2020. doi: 10.1093/cid/ciz1243.

Information professionnelle abrégée

Dovato comprimés pelliculés

PA: Dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg. **I:** Traitement de l'infection à VIH chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans; poids minimum: 40 kg) non prétraités, ou en remplacement d'un traitement antirétroviral actuel chez les patients présentant depuis au moins 6 mois une suppression virologique sous traitement antirétroviral stable, sans antécédent d'échec virologique et sans mutation de résistance du VIH-1 aux antirétroviraux de la classe des INI ou des INTI. Dovato est un comprimé à doses fixes et ne doit donc pas être prescrit aux patients nécessitant des ajustements posologiques (p.ex. dans le cas d'une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min). **CI:** Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante de dofétillide ou de pilsicainide. Dovato ne doit pas être administré simultanément à de fortes doses de co-trimoxazole. **M/P:** Réactions d'hypersensibilité: L'administration de Dovato respectivement d'autres principes actifs suspectés doit être interrompue immédiatement dès l'apparition de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. L'état clinique ainsi que les taux d'aminotransférases hépatiques doivent être surveillés. Éventuellement, un traitement adéquat doit être instauré. Il faut envisager des ajustements de la dose de metformine au début et à la fin d'une co-administration de Dovato. **IA:** Dovato ne doit être pris avec aucun autre médicament contenant du dolutegravir, de la lamivudine ou de l'émtricitabine, à moins qu'une dose supplémentaire de 50 mg de dolutegravir soit nécessaire en raison d'interactions médicamenteuses. La dose recommandée de dolutegravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec de la rifampicine, de la carbamazépine, de l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), de l'éfavirenz, de la névirapine ou du tipranavir/ritonavir. Éviter l'utilisation concomitante de l'oxcarbazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital ou du millepertuis. Le dolutegravir doit être administré 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides contenant des cations polyvalents ou de suppléments contenant du fer ou du calcium. Éviter l'utilisation concomitante de médicaments contenant du sorbitol. **G/A:** Ne pas utiliser chez les femmes qui prévoient une grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, on effectuera un test de grossesse avant le début du traitement par Dovato et on exclura une grossesse. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'appliquer une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement. Aux femmes chez lesquelles une grossesse au premier trimestre est constatée pendant la prise de Dovato, il est recommandé de changer de traitement pour une alternative appropriée. Dovato ne doit être administré pendant le reste de la grossesse que si le bénéfice pour la mère est supérieur au risque pour le fœtus. Éviter l'allaitement. **EI:** Très fréquent: céphalée, nausées, diarrhées. Fréquent: idées suicidaires, dépression, anxiété, insomnie, rêves anormaux, sensation de vertige, somnolence, vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, gêne abdominale, éruption cutanée, prurit, fatigue, malaise, fièvre. Occasionnel: neutropénie, anémie, thrombopénie, hypersensibilité, syndrome de reconstitution immunitaire, tentative de suicide, troubles de l'attention, hypoesthésie, reflux gastro-œsophagien, hépatite, augmentation transitoire des taux d'enzymes hépatiques. Expérience post-commercialisation: Fréquent: hyperlactatémie, alopecie, arthralgies, myalgies. Occasionnel: prise de poids. Rare: Acidose lactique, pancréatite, défaillance hépatique aiguë, rhabdomyolyse. Très rare: paresthésie, neuropathie périphérique, anémie aplasique isolée. **Catégorie de remise:** A. **Mise à jour de l'information:** Avril 2020. ViiV Healthcare GmbH. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedinfo.ch. Veuillez signaler les effets indésirables à l'adresse pv.swiss@gsk.com.

TABLEAU 2

Essais cliniques inclus dans la plus récente méta-analyse⁸

G-CSF: facteurs de croissance granulocytaire; PMN: neutrophiles polymorphonucléaires; TVP: thrombose veineuse profonde.

Études sur les G-CSF en thérapeutique	Type de population	Issues étudiées
Anassie EJ, et coll., 1996 ⁹	• Adultes • Tumeurs mixtes • PMN < 1 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections • Durée d'hospitalisation > 10 j
Arnberg H, et coll., 1998 ¹⁰	• Adultes • Tumeurs mixtes • PMN < 1 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Symptômes musculosquelettiques • Syndromes grippaux • Risque de TVP
Aviles A, et coll., 1996 ¹¹	• Adultes • Tumeurs hématologiques • PMN < 0,1 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections
Biesma B, et coll., 1990 ¹²	• Adultes • Tumeurs mixtes • PMN < 1 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections • Risque de TVP
Garcia-Carbonero R, et coll., 2001 ¹³	• Adultes • Tumeurs mixtes • PMN < 0,5 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections • Durée d'hospitalisation > 10 j • Temps de récupération de la neutropénie • Risque de TVP
Lopez-Hernandez MA, et coll., 2000 ¹⁴	• Adultes et enfants • Tumeurs hématologiques • PMN < 0,5 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections
Maher DW, et coll., 1994 ¹⁵	• Adultes • Tumeurs mixtes • PMN < 1 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Durée d'hospitalisation > 10 j • Symptômes osseux ou grippaux • Temps de récupération de la neutropénie
Mayordomo JI, et coll., 1995 ¹⁶	• Adultes • Tumeurs mixtes • PMN < 0,5 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections • Durée d'hospitalisation > 10 j • Symptômes osseux et grippaux • Temps de récupération de la neutropénie
Mitchell PL, et coll., 1997 ¹⁷	• Enfants • Tumeurs mixtes • PMN < 0,5 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Durée d'hospitalisation > 10 j • Temps de récupération de la neutropénie
Ravaud A, et coll., 1998 ¹⁸	• Adultes • Tumeurs solides • PMN < 1 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections • Symptômes osseux et grippaux • Temps de récupération de la neutropénie
Riikonen P, et coll., 1994 ¹⁹	• Enfants • Tumeurs mixtes • PMN < 0,2 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections • Durée d'hospitalisation • Symptômes osseux et grippaux
Rodriguez ZN, et coll., 2005 ²⁰	• Enfants • Tumeurs mixtes • PMN < 0,5 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections • Durée d'hospitalisation
Vellenga E, et coll., 1996 ²¹	• Adultes • Tumeurs mixtes • PMN < 0,5 G/l	• Mortalité toutes causes confondues • Mortalité liée aux infections • Durée d'hospitalisation • Risque de TVP • Symptômes osseux et grippaux
Yoshida M, et coll., 1999 ²²	• Adultes • Tumeurs hématologiques • PMN < 1 G/l	• Durée d'hospitalisation

des G-CSF dans la neutropénie fébrile est variable, reflétant l'incertitude et le manque d'évidence.

En effet, l'ESMO n'émet pas d'avis sur leur utilisation lors de développement d'un état fébrile. Elle relève l'importance de l'instauration précoce d'un traitement antibiotique, qui est au centre de la prise en charge. L'utilisation du score pronostique *multinational association for supportive care in cancer* (MASCC) est recommandée pour stratifier le risque et identifier l'indication à une prise en charge intrahospitalière.⁴

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) propose de réserver les G-CSF aux situations à haut risque. Ces situations sont définies par les critères suivants:

- Risque d'infection élevé.
- Neutropénie prolongée (> 10 jours) ou profonde (< 0,1 G/l).
- Âge > 65 ans.
- Maladie primaire non contrôlée.
- Infection sévère avec signes d'atteintes d'organe.
- Infection fongique invasive.
- État fébrile développé lors d'une hospitalisation.

L'ASCO ne recommande pas la mise en place de ce traitement en cas de neutropénie afebrile.²³

Enfin, l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) se positionne comme l'ASCO et suggère de favoriser ce traitement pour les situations à haut risque. Elle propose toutefois d'administrer également les G-CSF lors de non-réponse au traitement standard par antibiotique.²⁴

Aux HUG, nous suivons généralement les recommandations de l'ESMO (tableau 5) pour la prophylaxie, en administration le plus souvent dès le 5^e jour postchimiothérapique, pour une durée du traitement jusqu'après le nadir (survenant typiquement entre le 7^e et le 10^e jour). En cas de persistance d'une neutropénie de grade 4 malgré ce traitement, soit nous prolongeons la stimulation jusqu'au 2^e cycle, soit nous administrons préférentiellement une forme pégylée. Dans l'indication du traitement curatif de la neutropénie fébrile discuté ici, les HUG suivent typiquement les recommandations de l'ASCO (tableau 5). Une exception concerne les patients hématologiques avec aplasie de longue durée, hospitalisés de façon prolongée en milieu protégé, chez qui les facteurs de croissance ne sont donnés que dans des cas particuliers.

RÉPONSE À LA QUESTION DU CAS CLINIQUE

La patiente décrite présente une neutropénie fébrile à haut risque (âge, neutropénie profonde). Selon les recommandations actuelles, elle pourrait recevoir un traitement de facteur de croissance en plus d'un traitement antibiotique à large spectre, afin de potentiellement réduire la durée de la neutropénie fébrile et du risque de complications, de même que la durée de l'antibiothérapie et du séjour hospitalier.

CONCLUSION

La place des G-CSF dans le traitement curatif des neutropénies fébriles suite aux traitements oncohématologiques reste

TABEAU 3 Résumé des principaux résultats des études: issues dichotomiques

ATB: traitement antibiotique; G-CSF: facteurs de croissance granulocytaire; TVP: thrombose veineuse profonde.

Issues	Effets relatifs <i>Nb d'études/patients étudiés</i>	Estimation des effets absolus		Qualité de l'évidence	Conclusion
		ATB	G-CSF + ATB		
Mortalité toutes causes confondues	Hazard ratio: 0,74 (IC 95%: 0,47-1,16) 13 études – 1335 patients	70 pour 1000 Différence: 18 de moins pour 1000 (IC 95%: de -37 à +10 de plus pour 1000)	52 pour 1000	Faible (risque de biais et imprécision)	L'addition de G-CSF n'a probablement pas d'effet, ou un effet mineur, sur la mortalité, toutes causes confondues
Mortalité liée à l'infection	Risque relatif: 0,75 (IC 95%: 0,47-1,20) 10 études – 897 patients	56 pour 1000 Différence: 13 de moins pour 1000 (IC 95%: de -29 à +11 de plus pour 1000)	43 pour 1000	Faible (risque de biais et imprécision)	L'addition de G-CSF n'a probablement pas d'effet bénéfique, ou un effet mineur, sur la mortalité liée à l'infection
Hospitalisation > 10 jours	Risque relatif: 0,65 (IC 95%: 0,44-0,95) 7 études – 1087 patients	349 pour 1000 Différence: 122 de moins pour 1000 (IC 95%: de -196 à -18 pour 1000)	227 pour 1000	Faible (imprécision et incohérence entre les études)	L'addition de G-CSF pourrait diminuer la fréquence des hospitalisations prolongées au-delà de 10 jours
TVP	Risque relatif: 1,68 (IC 95%: 0,72-3,93) 4 études – 389 patients	26 pour 1000 Différence: 17 de plus pour 1000 (IC 95%: de -8 à +75 pour 1000)	43 pour 1000	Faible (risque de biais et incohérence entre les études)	L'addition de G-CSF n'a probablement pas un effet important, ou augmente le risque de TVP

(Adapté de réf.⁸).

TABEAU 4 Résumé des principaux résultats des études: issues continues

G-CSF: facteurs de croissance granulocytaire.

Issues	Effets relatifs <i>Nb d'études/patients étudiés</i>	Qualité de l'évidence	Conclusion
Durée neutropénie Grade 4	Différence moyenne standardisée: -1,70 (IC 95%: de -2,65 à -0,76) 9 études – 1135 patients	Faible (imprécision et incohérence entre les études)	La durée moyenne de la neutropénie de grade 4 est plus basse de 1,7 déviation standard dans le groupe avec G-CSF
Temps nécessaire à la récupération de l'état fébrile	Différence moyenne standardisée: -0,49 (IC 95%: de -0,9 à -0,09) 9 études – 966 patients	Faible (imprécision et incohérence entre les études)	Le temps moyen de récupération de l'état fébrile est plus bas de 0,49 déviation standard dans le groupe avec G-CSF
Durée de l'antibiothérapie	Différence moyenne standardisée: -1,5 (IC 95%: de -2,83 à -0,18) 3 études – 457 patients	Faible (imprécision et incohérence entre les études)	La durée moyenne de l'antibiothérapie est plus basse de 1,5 déviation standard dans le groupe avec G-CSF

(Adapté de réf.⁸).

TABEAU 5 Exemples de recommandations actuelles

ASCO: American Society of Clinical Oncology; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO: European Society for Medical Oncology; G-CSF: facteurs de croissance granulocytaire; IDSA: Infectious Diseases Society of America; NF: neutropénie fébrile.

Sociétés savantes	G-CSF Prophylaxie primaire	G-CSF Prophylaxie secondaire	G-CSF Traitement curatif associé aux antibiotiques
ASCO ²³ (recommandations conjointes avec IDSA)	<ul style="list-style-type: none"> Risque de NF > 20% Absence de traitement moins toxique aussi efficace 	Complications dues à la neutropénie lors d'un précédent cycle (risque de retard du cycle suivant)	Situations de neutropénie à hauts risques de complications (non recommandé si neutropénie afebrile)
EORTC ²⁴	Risque de NF > 20%	Événement lié à la neutropénie durant le cycle précédent	<ul style="list-style-type: none"> Situations de neutropénie à hauts risques de complications Non-réponse au traitement antibiotique bien conduit Complications liées à l'infection menaçant la vie (par exemple sepsis sévère, choc septique)
ESMO ⁴	Risque de NF > 20%	<ul style="list-style-type: none"> NF durant précédent cycle Impossibilité de diminuer dose de chimiothérapie ou décaler chimiothérapie (traitement curatif) 	Pas de recommandations émises

incertaine en raison d'une évidence limitée. S'y ajoutent toutefois les données claires et démontrées de l'utilité des G-CSF dans des indications de préventions primaire et secondaire liées à la chimiothérapie, qui constituent une évidence indirecte mais pertinente pour le traitement curatif. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de clarifier leur influence sur la mortalité dans un traitement curatif, de même que leur réel impact psychologique et économique. Dans l'intervalle, leur usage dans les neutropénies fébriles à haut risque est proposé par la plupart des sociétés savantes, en complément de l'indication bien établie des G-CSF en prévention.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il n'y a pas d'indication aux facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) en cas de neutropénie afebrile
- Pour le traitement curatif d'une neutropénie fébrile constituée, les G-CSF sont à introduire de préférence dans les situations à haut risque de complications
- En prévention primaire postchimiothérapique, les indications des G-CSF sont bien établies et leur administration ne doit pas être oubliée dans les situations où le risque de neutropénie est supérieur à 20%

- *Link H. Hematopoietic growth factors in the management of anemia and febrile neutropenia. *Breast Care* (Basel) 2019;14:93-8. DOI: 10.1159/000497408.
- *Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol* 2015;195:1341-9. DOI: 10.4049/jimmunol.1500861.
- World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Genève: World Health Organization; 1979.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl.5):v111-8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.
- Information Swissmedicinfo sur le médicament. Disponible sur : www.swissmedicinfo.ch/default.aspx (last accessed on July 13, 2020).
- Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368:1131-9. DOI: 10.1056/NEJMct1210890.
- *Dale DC, Crawford J, Klippel Z, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer* 2018;26:7-20. DOI: 10.1007/s00520-017-3854-x.
- *Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003039. DOI: 10.1002/14651858.CD003039.pub2.
- Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Escherichia coli-derived in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996;100:17-23. DOI: 10.1016/s0002-9343(96)90006-6.
- Arnberg H, Letocha H, Nou F, et al. GM-CSF in chemotherapy-induced febrile neutropenia--a double-blind randomized study. *Anticancer Res* 1998;18:1255-60.
- Aviles A, Guzman R, Garcia EL, et al. Results of a randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection and severe granulocytopenia. *Anticancer Drugs* 1996;7:392-7. DOI: 10.1097/00001813-199606000-00003.
- Biesma B, de Vries EG, Willems PH, et al. Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. *Eur J Cancer* 1990;26:932-6. DOI: 10.1016/0277-5379(90)90613-x.
- Garcia-Carbonero R, Mayordomo JL, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:31-8. DOI: 10.1093/jnci/93.1.31.
- Lopez-Hernandez MA, Jimenez-Alvarado R, Borbolla-Escoboza R, et al. [Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia]. *Gac Med Mex* 2000;136:99-105.
- Maier DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:492-501. DOI: 10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00004.
- Mayordomo JL, Rivera F, Diaz-Puente MT, et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:803-8. DOI: 10.1093/jnci/87.11.803.
- Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1163-70. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1163.
- Ravaud A, Chevreau C, Cany L, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1998;16:2930-6. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.9.2930.
- Riikonen P, Saarinen UM, Makiperna A, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:197-202. DOI: 10.1097/00006454-199403000-00006.
- Rodriguez ZN, Tordecilla CJ, Campbell BM, et al. [Usefulness of G-CSF in pediatric high risk cancer patients with fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005;22:223-7. DOI: 10.4067/s0716-10182005000300001.
- Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:619-27. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.2.619.
- Yoshida M, Karasawa M, Naruse T, et al. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Kan-etsu Hematological Disease and Infection Study Group. Int J Hematol* 1999;69:81-8.
- *Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-212. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3488.
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.002.

* à lire

** à lire absolutement

Testez vos connaissances...

Facteurs de croissance granulocytaire dans le traitement curatif des neutropénies fébriles

(voir article p. 1995)

- 1.** Dans la prise en charge de la neutropénie fébrile, laquelle (lesquelles) des affirmations suivantes est (sont) correcte(s)?
- ☐ **A.** L'addition de G-CSF n'a probablement pas d'effet, ou un effet mineur, sur la mortalité, toutes causes confondues
 - ☐ **B.** L'addition de G-CSF en traitement curatif pourrait réduire la durée de la neutropénie fébrile chez les patients à haut risque de complications, de même que celles de l'antibiothérapie et du séjour hospitalier
 - ☐ **C.** La place des G-CSF dans les préventions primaire et secondaire lors d'une chimiothérapie n'est pas encore établie
 - ☐ **D.** Le coût des différentes préparations de G-CSF est très variable

Cirrhose hépatique et infections bactériennes

(voir article p. 1965)

- 4.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? L'infection la plus fréquente chez les patients atteints de cirrhose hépatique est:
- ☐ **A.** L'infection cutanée
 - ☐ **B.** La pneumonie
 - ☐ **C.** La péritonite bactérienne spontanée
 - ☐ **D.** La cholangite
 - ☐ **E.** La cholécystite

Fibrillation auriculaire inaugurale lors d'un sepsis: y a-t-il une indication à une anticoagulation?

(voir article p. 1988)

- 2.** Parmi ces différentes propositions, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ **A.** La fibrillation auriculaire inaugurale lors d'un sepsis est le plus souvent surestimée du fait d'une majorité d'études rétrospectives
 - ☐ **B.** La morbidité semble comparable entre les patients avec FA inaugurale et ceux en rythme sinusal lors d'un sepsis
 - ☐ **C.** Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la sévérité du sepsis et l'incidence de la FA inaugurale
 - ☐ **D.** La majorité des épisodes de FA inaugurale dans ce contexte durent généralement plus de 48 heures
 - ☐ **E.** Toutes ces propositions sont fausses

Approche pragmatique des syndromes de microangiopathie thrombotique

(voir article p. 1983)

- 5.** Parmi les causes de microangiopathie thrombotique (MAT), le diagnostic le plus urgent à traiter est?
- ☐ **A.** Le syndrome hémolytique et urémique
 - ☐ **B.** Les MAT liées à des traitements
 - ☐ **C.** Le purpura thrombotique thrombocytopénique
 - ☐ **D.** Les MAT liées au complément
 - ☐ **E.** Les MAT héréditaires

Lactate et ischémie mésentérique aiguë: utilité diagnostique

(voir article p. 1974)

- 3.** Un patient de 79 ans, hospitalisé pour une décompensation cardiaque, présente des douleurs abdominales diffuses, 7/10, depuis 30 minutes. À l'examen, inconfortable, transpirant, signes vitaux stables, bruits abdominaux conservés, abdomen souple, sans défense ni détente. Gazométrie normale. Lactate 2,5 mmol/l, Hb 110 g/l. Quelle(s) est (sont) la (les) meilleure(s) prochaine(s) étape(s)?
- ☐ **A.** La consultation chirurgicale
 - ☐ **B.** Un antiémétique et un spasmolytique avec réévaluation à 30 minutes
 - ☐ **C.** Un hémogramme (avec MPV), CRP, PCT et D-dimères
 - ☐ **D.** Une NaCl 0,9% IV et l'organisation d'un angio-CT en urgence

La gazométrie artérielle est un geste fréquent; mais est-elle sûre, fiable, et bien réalisée?

(voir article p. 1970)

- 6.** Parmi les valeurs proposées, laquelle (lesquelles) a (ont) une excellente équivalence entre un dosage dans un prélèvement veineux et artériel?
- ☐ **A.** La PCO₂
 - ☐ **B.** La PO₂
 - ☐ **C.** Le pH
 - ☐ **D.** La natrémie
 - ☐ **E.** Les bicarbonates

Réponses correctes: 1ABD, 2E, 3D, 4C, 5C, 6C

Anticoagulation régionale au citrate pour l'épuration extrarénale continue

Dre ESTELLE BEZENÇON^a, Dre CLÉMENCE FERLAY^a, Dre KARIMA ALOUAZEM^a, Dr VALÉRY PLOUHINEC^a et Dr ANTOINE G. SCHNEIDER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2002-6

L'anticoagulation régionale au citrate (ARC) est actuellement la modalité de choix pour l'épuration extrarénale continue. Par rapport à une anticoagulation systémique par héparine, l'ARC est associée à un moindre risque hémorragique, une plus longue durée de vie des circuits et une moindre charge de travail infirmière. Cependant, elle nécessite de mettre en place un protocole strict, car elle peut être associée à des complications potentiellement graves dont la plus redoutée est l'intoxication au citrate. Cette dernière est rare et ne survient a priori que lors de certaines situations à risque: état de choc sévère, insuffisance hépatique ou dysfonction mitochondriale. En fonction de l'expertise des centres, ces situations peuvent représenter des contre-indications à l'ARC. Cet article présente l'ARC, son mode d'action, les risques associés et propose un algorithme de sélection des patients.

Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy

Regional citrate anticoagulation (RCA) is currently the recommended anticoagulation modality for continuous renal replacement therapy. Indeed, compared with systemic heparinization, RCA is associated with a lower risk of bleeding, a longer circuit lifespan and a decrease nursing workload. However, RCA requires a strict protocol to be followed, as it might be associated with potentially severe complications, such as citrate accumulation. Citrate accumulation is rare and usually associated with specific situations: severe circulatory shock, liver failure and mitochondrial dysfunction. According to centers' expertise, these situations might represent contra-indications to RCA. This review presents RCA, its mode of action, associated risks and proposes an algorithm for patients' selection.

INTRODUCTION

L'épuration extrarénale (EER) est utilisée chez 5 à 10% des patients admis aux soins intensifs.¹ La plupart du temps, elle est instaurée en raison d'une insuffisance rénale aiguë sévère associée à une surcharge volémique ou des troubles électrolytiques importants. Comme décrit dans un article précédemment publié dans cette revue,² aux soins intensifs, l'EER est préférentiellement administrée en mode continu (EERC), notamment en cas d'instabilité hémodynamique. Dans ce cas, elle peut consister en une hémofiltration, une hémodialyse ou une hémodiafiltration. Dans tous les cas, l'EERC implique une circulation extracorporelle et donc une anticoagulation

afin d'optimiser le traitement et la durée d'utilisation des circuits. Classiquement, l'anticoagulation est obtenue par l'administration d'héparine à dose thérapeutique. Néanmoins, par crainte de complications hémorragiques, celle-ci est très souvent insuffisamment dosée et régulièrement interrompue. Son efficacité est ainsi limitée.³

L'anticoagulation régionale au citrate (ARC) constitue une alternative séduisante à l'héparinisation systémique. Dans cette technique, seul le sang à l'intérieur du circuit d'EER est anticoagulé, limitant le risque de complication hémorragique. L'ARC est de plus en plus fréquemment utilisée dans les services de soins intensifs et est actuellement recommandée comme premier choix par les sociétés savantes.^{4,5} Néanmoins, elle présente une certaine complexité et nécessite une formation spécifique des équipes soignantes ainsi que l'application stricte d'un protocole.⁶

Cet article a pour but de présenter l'ARC, ses aspects historiques, son mode d'action, ses risques et les surveillances nécessaires.

ASPECTS HISTORIQUES

La première description de l'utilisation d'une ARC pour l'EERC remonte aux années 90.⁷ Initialement, cette technique était compliquée à mettre en œuvre, nécessitait de multiples pompes de perfusion et était associée à un risque d'erreur important. Ainsi, à la fin des années 2000, elle était utilisée pour moins de 10% des traitements.⁸ Le développement de nouvelles machines d'EER intégrant des pompes dédiées à l'ARC ainsi que la diffusion de protocoles d'utilisation spécifiques ont permis de faciliter et sécuriser son utilisation. En parallèle, diverses études cliniques ont démontré que, par rapport à l'anticoagulation systémique à l'héparine, l'ARC était mieux tolérée, associée à une plus longue durée de vie des circuits, une dose d'EER plus élevée et ainsi à des coûts d'utilisation inférieurs.⁹⁻¹¹ Ainsi, depuis 2012, l'ARC représente la méthode d'anticoagulation recommandée par défaut pour l'EERC, en dehors de certaines contre-indications.

MÉCANISME D'ACTION ET MÉTABOLISME DU CITRATE

Effet anticoagulant

Le citrate ($C_6H_5O_7$) est une molécule chargée négativement, présente à l'état naturel dans l'organisme où elle participe au contrôle du pH sanguin du fait de sa capacité tampon. Le citrate a une très grande affinité pour les cations divalents et

^aService de médecine intensive adulte, CHUV, 1011 Lausanne
estelle.bezencon@chuv.ch | clemence.ferlay@chuv.ch
karima.alouazem@chuv.ch | valery.plouhinec@chuv.ch | antoine.schneider@chuv.ch

le calcium en particulier. Ajouté à du plasma, le citrate forme des complexes citrate-calcium (CCC) et diminue ainsi la fraction libre (active) du calcium (calcium ionisé, Ca^{2+}). La cascade de coagulation ainsi que l'activation plaquettaire étant des processus dépendants du Ca^{2+} , une anticoagulation complète du plasma est obtenue dès que la concentration en Ca^{2+} ionisé est diminuée en dessous de 0,35 mmol/l.

En pratique, une solution de citrate, le plus fréquemment sous forme de citrate de sodium, est administrée à l'entrée du circuit d'EER (figure 1). La vitesse de perfusion est réglée afin d'atteindre un taux de Ca^{2+} ionisé dans le circuit entre 0,25 et 0,35 mmol/l (vérifié par prélèvement de sang post-filtre). Le sang circulant dans le circuit d'EER est ainsi complètement anticoagulé. Dans les machines modernes d'EERC, le débit de la pompe citrate est couplé à celui de la pompe à sang, permettant de maintenir un ratio citrate/sang constant.

Réinjection de calcium

Afin de compenser le calcium perdu sous forme de CCC au niveau de l'effluent et ainsi maintenir une calcémie dans la norme, il est nécessaire d'administrer une perfusion de chlorure de calcium. À nouveau, le débit de cette perfusion doit être ajusté en fonction de contrôles réguliers de la calcémie ionisée plasmatique.

Élimination et métabolisme des complexes citrate-calcium

Vu leur faible taille, une grande partie (environ 50%) des CCC est éliminée au niveau de la membrane d'EER (par filtration ou diffusion selon la technique utilisée). Le reste est retourné au patient et doit être métabolisé. Cette métabolisation se fait via le cycle de Krebs, principalement au niveau hépatique, mais dans une moindre mesure également aux niveaux musculaire et rénal. Elle entraîne la production nette d'adénosine triphosphate, de bicarbonate et le relargage du calcium et du sodium. Il est important de noter que le processus de métabolisation du citrate est saturable. Ainsi, si la quantité de CCC retournant au patient dépasse sa capacité de métabolisation, une accumulation au niveau plasmatique peut être observée (cf. infra).

Effet sur l'équilibre acido-basique

Le citrate est un triacide organique (PK_a 3,13, 4,76 et 6,4 à 25°C), essentiellement présent sous forme déprotonée aux pH biologiques. Pour l'EERC, il est administré la plupart du temps sous forme de citrate de sodium (figure 2). Dans des conditions normales, comme mentionné précédemment, la métabolisation des CCC retournés dans le sang génère du bicarbonate et du sodium. L'effet net sur le pH plasmatique est une alcalinisation. Cet effet est favorable puisqu'il permet de corriger l'acidose métabolique associée à l'insuffisance rénale aiguë. Il est important néanmoins de noter que cette alcalinisation est conditionnée par la métabolisation des CCC. Sans métabolisation, l'administration de citrate aux doses utilisées pour l'EERC est souvent insuffisante pour corriger l'acidose métabolique associée à l'insuffisance rénale aiguë.

Protocoles

De nombreux protocoles d'ARC ont été proposés en fonction de la modalité utilisée (hémodifiltration, hémodialyse, hémodiafiltration) ou du type de solutions utilisées. À l'heure actuelle, deux d'entre eux sont principalement employés en Suisse: l'un combinant une thérapie en mode hémodialyse continue à une solution de citrate trisodique à 136 mmol/l¹² et l'autre une thérapie en mode hémodiafiltration continue à une solution de citrate trisodique à 18 mmol/l.¹³ Les éléments discutés ici s'appliquent indifféremment aux deux protocoles.

COMPLICATIONS DE L'ARC

L'ARC peut être associée à plusieurs types de complications métaboliques. Dans la plupart des cas, l'application stricte d'un protocole permet de minimiser leurs fréquence et gravité. Il est capital de bien comprendre et différencier les différents types de complications métaboliques, en particulier l'intoxication au citrate, la surcharge en citrate, et l'apport insuffisant en charge alcaline (tableau 1).

TABLEAU 1 Intoxication au citrate et diagnostics différentiels

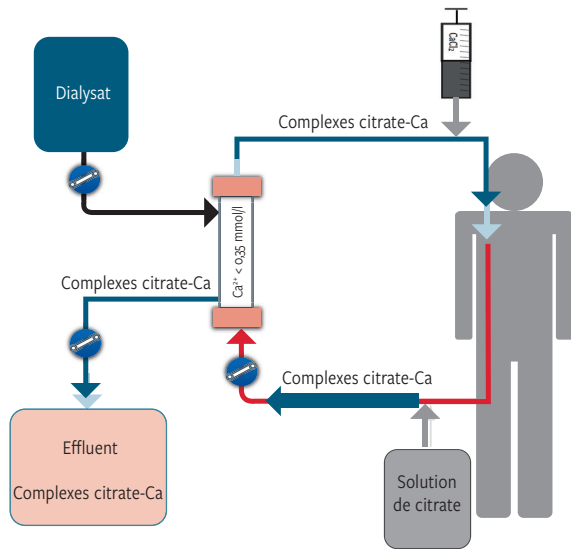
Le débit de la pompe citrate est couplé à celui de la pompe sang. Ainsi, la charge en citrate au patient peut être diminuée de deux manières, soit en réduisant le débit de la pompe du sang, soit en augmentant celui du dialysat (augmentation de l'élimination).

	Intoxication au citrate	Surcharge en citrate	Apport insuffisant en citrate trisodé
Mécanisme	Métabolisme incomplet du citrate: persistance de complexes citrate/calcium circulant dans le sang	Excès d'administration de citrate par rapport aux besoins en tampon	Administration d'une charge alcaline insuffisante au patient pour tamponner adéquatement l'acidose due à l'insuffisance rénale aiguë
Diagnostic Status acido-basique Rapport $\text{Ca}^{2+}_{\text{total}} / \text{Ca}^{2+}_{\text{ionisé}}$ Autres	Acidose métabolique Augmenté (> 2,5) Besoins en substitution calcique augmentés Hypocalcémie (baisse $\text{Ca}^{2+}_{\text{ionisé}}$)	Alcalose métabolique Normal (< 2,5)	Acidose métabolique Normal (< 2,5)
Appréciation	Potentiellement létal (via hypocalcémie sévère)	Bénin et facilement réglable	Bénin et facilement réglable
Incidence	Rare	Fréquent	Rare
Prise en charge	Baïsser le débit sanguin ou augmenter le dialysat (si modéré) Considérer autre stratégie d'anticoagulation	Baïsser le débit sanguin ou augmenter le dialysat	Augmenter le débit sanguin ou baisser le dialysat

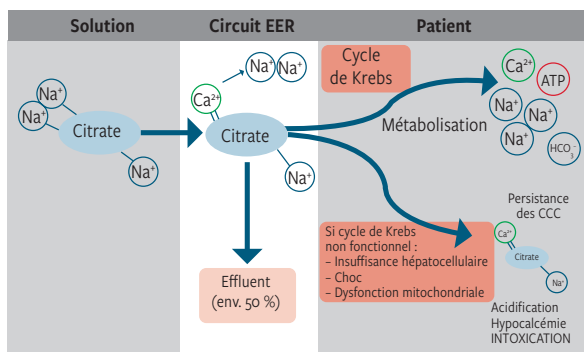
FIG 1 Vue schématique d'un circuit d'EER

Circuit d'EERC avec anticoagulation régionale au citrate en « mode hémodialyse ». Une solution de citrate est administrée à l'entrée du circuit. Des complexes citrate-calcium se forment et diminuent la quantité de calcium libre (ionisé) bloquant ainsi la cascade de coagulation.

NB: l'anticoagulation régionale peut très bien également être utilisée en mode hémofiltration ou hémodiafiltration.

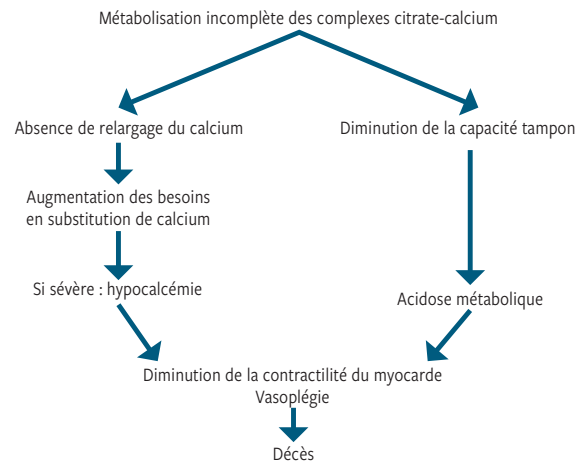
**FIG 2** Vue schématique du métabolisme du citrate

Le citrate, la plupart du temps administré sous forme trisodée, a une très forte affinité pour le calcium et forme des complexes citrate-calcium (CCC). Environ la moitié de ces complexes est éliminée dans l'effluent, le reste retourne au patient, et doit être métabolisé au niveau mitochondrial. En cas de dysfonction du cycle de Krebs, par exemple lors d'état de choc, d'insuffisance hépatocellulaire ou de dysfonction mitochondriale, les CCC ne sont pas métabolisés et s'accumulent.



Intoxication au citrate

L'intoxication au citrate est la complication la plus redoutée, car elle est associée à une mortalité importante. Il s'agit d'un événement rare, pour autant qu'un protocole reconnu soit suivi strictement. En effet, sur 1070 patients non sélectionnés traités par EERC avec ARC dans un grand centre universitaire allemand, seuls 32 (2,9%) ont présenté une intoxication au citrate.¹⁴ Cette complication survient lorsque les apports de citrate (retournant au patient) dépassent la capacité de l'organisme à le métaboliser. Ceci peut être observé, par

FIG 3 Conséquences de l'intoxication au citrate

exemple, en cas d'insuffisance hépatique sévère, de dysfonction mitochondriale ou d'état de choc profond (**figure 2**).¹⁵ On assiste alors à l'accumulation de CCC dans le sang. Les conséquences de cette accumulation sont présentées dans la **figure 3**. D'une part, l'absence de libération de bicarbonate et de sodium va entraîner un déficit d'alcalinisation du plasma et donc une tendance à l'acidose métabolique. Cette acidose est souvent aggravée par une acidose lactique concomitante (en cas d'état de choc). D'autre part, l'absence de libération du calcium va entraîner une hypocalcémie aux conséquences potentiellement dramatiques. Cette anomalie sera compensée dans les phases précoces par une augmentation de la substitution calcique qui doit représenter un signal d'alerte pour les cliniciens.

D'un point de vue pratique, il n'est pas possible de mesurer la citratémie en routine clinique. Le diagnostic d'intoxication au citrate doit donc être suspecté sur la base de signes indirects:

- Augmentation des besoins en substitution calcique (signe précoce).
- Hypocalcémie (signe tardif).
- Augmentation du calcium total sans augmentation du calcium ionisé. Avec comme seuil d'alarme un rapport $\text{Ca}_{2+\text{total}} / \text{Ca}_{2+\text{ionisé}} > 2,5$.
- Apparition (ou réapparition) d'une acidose métabolique à trou anionique augmenté.

En présence d'une intoxication au citrate, l'ARC doit être interrompue et un mode alternatif d'anticoagulation utilisé. L'EERC doit être poursuivie pour une durée minimale de 12 heures afin d'éliminer les CCC résiduels.

Lorsqu'une intoxication au citrate est possible ou que la situation clinique impose la prudence (situation à risque d'intoxication), on peut essayer de minimiser les apports de citrate au patient en modifiant les réglages de l'EERC (diminution du débit du sang et/ou augmentation de celui du dialysat). Dans ces situations, une surveillance accrue est nécessaire et des critères d'interruption définis. Les modifications de thérapie visant à minimiser les apports de citrate sont détaillées dans le **tableau 1**.

Apports en alcali inadéquats

Comme discuté plus haut, le métabolisme des CCC entraîne une alcalinisation du plasma. Cet effet est important et désirable, car il permet de tamponner l'acidose métabolique liée à l'insuffisance rénale. Les différents protocoles disponibles sont déterminés pour apporter une charge alcaline précise. Néanmoins, dans certaines circonstances, elle peut être insuffisante ou en excès. On assiste alors à une acidose ou une alcalose métabolique. Dans ces circonstances, le trouble acido-basique est isolé sans augmentation du rapport calcium total/calcium ionisé ni hypocalcémie ou augmentation des besoins en substitution calcique.

Ces situations sont fréquentes et largement bénignes. La capacité de l'organisme à métaboliser les CCC est intacte. Des réglages simples au niveau de la machine d'EER (**tableau 1**) permettent de normaliser la situation dans les 12 heures. Une surveillance standard est à appliquer dans ces situations.

Autres troubles électrolytiques

L'ARC peut être associée à plusieurs altérations des électrolytes sanguins, en particulier l'hypocalcémie, l'hypernatrémie et l'hypomagnésémie.

La survenue d'une *hypocalcémie* doit faire activement rechercher une intoxication au citrate. En dehors de cette situation, elle est le plus souvent liée à une réinjection insuffisante de calcium. Elle est en général bénigne si corrigée rapidement, mais justifie le suivi régulier de la calcémie pendant toute la durée du traitement. Une *hypernatrémie*, en général modérée et rapidement réversible, est occasionnellement observée. Enfin, le développement d'une *hypomagnésémie* peut être observée au cours du traitement (par chélation du magnésium par le citrate et élimination dans l'effluent). Les conséquences cliniques de cette complication sont mal connues, néanmoins un suivi biologique de la magnésémie et une substitution si nécessaire sont recommandés pendant l'ARC.

SITUATIONS À RISQUE DE COMPLICATIONS

Comme cité en introduction, l'ARC est la modalité d'anticoagulation recommandée pour l'EERC. Néanmoins, il existe des situations cliniques particulièrement à risque de complications. Celles-ci sont associées à une diminution de la capacité métabolique du citrate et sont les suivantes : l'état de choc, l'insuffisance hépatocellulaire (IHC) aiguë et la pathologie mitochondriale.

État de choc

Par définition, l'état de choc est associé à une délivrance insuffisante d'oxygène aux cellules. Dans ces conditions, le métabolisme cellulaire favorise les processus anaérobiques et le cycle de Krebs n'est pas fonctionnel. Ainsi, la capacité de l'organisme de métaboliser le citrate diminue largement.

Le meilleur prédicteur de la capacité de métabolisme du citrate semble être le taux plasmatique du lactate et son évolution dans le temps.¹⁶ Un patient peut être considéré comme à risque

d'intoxication quand la lactatémie dépasse les 4 mmol/l, mais surtout si la «clairance» du lactate (diminution de son taux plasmatique) est de moins de 25% sur 12 heures. Les besoins en noradrénaline correspondent également, de manière indirecte, à une évaluation de la gravité de l'état de choc et sont utilisés par certains centres comme des moyens d'identifier les situations à risques.

En situation d'état de choc, il semble ainsi prudent de limiter les apports en citrate, voire de ne pas utiliser cette technique d'anticoagulation (cf. plus bas).

Insuffisance hépatocellulaire aiguë

Une grande partie du métabolisme du citrate a lieu au niveau hépatique. Ainsi, l'insuffisance hépatique aiguë ou chronique est associée à une diminution de la capacité métabolique et représente une situation à risque d'intoxication. Néanmoins, la clairance du citrate ne peut être prédite par les tests biologiques usuels explorant la fonction hépatique. Les meilleures prédicteurs semblent être une valeur de temps de prothrombine ou de facteur V inférieure à 50%.¹⁷ Par ailleurs, de plus en plus de données suggèrent que l'ARC peut être utilisée chez la majorité des patients avec insuffisance hépatocellulaire moyennant un monitoring acido-basique et électrolytique rapproché.¹⁸⁻²⁰

Pathologie mitochondriale

Une altération de la fonction mitochondriale peut logiquement être associée à une réduction de la capacité de métabolisme des CCC. On peut évoquer les causes congénitales (MELAS, MERRF, syndrome de Leigh ou de Pearson) ou acquises (intoxications à la metformine ou autre biguanide, à la ciclosporine, au paracétamol, au trichloroéthylène ou encore au propofol). Ces situations, très rares, doivent justifier une surveillance rapprochée, voire représenter une contre-indication à l'utilisation de l'ARC (cf. infra).

SÉLECTION DES PATIENTS

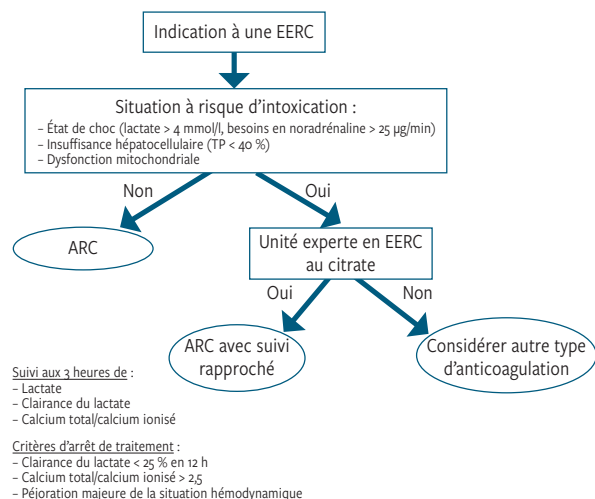
Comme mentionné, les sociétés savantes recommandent d'utiliser l'ARC en dehors des situations représentant des contre-indications à la thérapie. Néanmoins, elles ne les définissent pas clairement. Comme discuté précédemment et au vu des développements récents de la littérature, il semble qu'il existe plutôt des situations à risque d'intoxication plus que des contre-indications formelles. Par ailleurs l'aspect dynamique des situations rend parfois difficile l'évaluation d'une situation. En effet, un patient peut être à risque à un moment donné, mais parfaitement tolérer l'ARC quelques jours plus tard.

À ce stade, le degré d'expérience d'une équipe avec la technique semble être un facteur déterminant. En effet, des équipes très expérimentées ont choisi d'utiliser l'ARC pour tous les patients. Elles portent une attention particulière aux patients à risque de complication, typiquement en intensifiant la surveillance biologique et en essayant de limiter au minimum les apports en citrate. Leur report d'expérience semble largement satisfaisant. Cette stratégie ne s'applique

FIG 4

Algorithme de sélection des patients pour l'anticoagulation régionale au citrate

L'anticoagulation régionale au citrate est la technique d'anticoagulation de choix pour l'épuration extrarénale en continu (EERC), néanmoins certaines situations cliniques sont associées à un risque de complication. Cette figure propose un algorithme de décision pour l'initiation et le suivi de cette thérapie, en fonction du degré d'expertise du centre et du risque d'intoxication.



cependant pas aux équipes débutantes ou dont l'utilisation de la technique est occasionnelle. Dans ces situations, la surveillance de base et l'application parcimonieuse du protocole demandent déjà beaucoup d'effort. Pour ces équipes, il semble ainsi prudent de réserver l'ARC à des patients pour lesquels le risque de complication est minime et de préférer une anticoagulation alternative pour les patients à risque.

Nous proposons ainsi (figure 4) un algorithme tenant compte de l'expérience de chaque centre. Il est à noter que la contre-

indication éventuelle à l'utilisation de l'ARC est temporaire et l'amélioration des conditions hémodynamiques ou de la fonction hépatique permet éventuellement de la lever.

CONCLUSION

L'anticoagulation régionale au citrate est la méthode d'anticoagulation de choix pour le circuit extracorporel d'épuration extrarénale continue. L'insuffisance hépatique aiguë, l'état de choc ou la dysfonction mitochondriale sont des situations à risque d'intoxication au citrate. Ces circonstances justifient une attention particulière et, dans certains centres, peuvent être considérées comme des contre-indications à la technique.

Conflit d'intérêts : Le Dr Antoine G. Schneider déclare avoir reçu des honoraires pour des prestations d'orateur de la part de Fresenius Medical Care et Baxter Healthcare Corp et pour des prestations de consultant de la part de B. Braun Melsungen AG. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'anticoagulation régionale au citrate (ARC) est la méthode d'anticoagulation de choix pour le circuit extracorporel d'épuration extrarénale continue pour la majorité des patients
- Ses complications sont d'ordre métabolique, à savoir des troubles acido-basiques et électrolytiques
- La complication la plus redoutée est l'intoxication au citrate avec acidose métabolique et hypocalcémie sévère
- Les situations à risque d'intoxication au citrate sont l'insuffisance hépatocellulaire sévère, l'état de choc et la dysfonction mitochondriale
- Un protocole strict avec surveillance biologique rapprochée et une formation spécifique des équipes médico-infirmières sont indispensables

1 Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.

2 Ayon L, et al. Epuration extrarénale continue pour l'insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs. *Rev Med Suisse* 2013; 3 Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J* 2004;50:76-80.

4 KDIGO international 2012, volume 2, issue 1, march 2012.

5 SRLF, Sfar, GFRUP, SFD : Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. *Réanimation* 2014.

6 Morabito S, et al. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2173-88.

7 Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38:976-81.

8 Velly, et al. Hémodiffusion continue

veino-veineuse : le citrate. MAPAR 2011. www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/g152wyge/H%C3%A9mofiltration%20continue%20veino-veineuse%20-%20le%20citrate.pdf

9 Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute renal injury: a multicenter randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2014;18:472.

10 * Stucker F, Ponte B, Tawar J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2015;19:91.

11 Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015;43:1622-9.

12 * Morgera S, Schneider M, Slowinski T,

et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009;37:2018-24.

13 Ong SC, Wille KM, Speer R, Tolwani AJ. A continuous veno-venous hemofiltration protocol with anticoagulation citrate dextrose formula A and a calcium-containing replacement fluid. *Int J Artif Organs* 2014;37:499-502.

14 Khadzhynov D, Schelter C, Lieker I, et al. Incidence and outcome of metabolic disturbances consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Crit Care* 2014;29:265-71.

15 ** Schneider AG, Journois D, Rimmelé T, et al. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Crit Care* 2017;21:281.

16 Khadzhynov D, Dahlinger A, Schelter C, et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Crit Care*

Med 2017;45:e941-6.

17 Schultheiss C, Saugel B, Phillip V, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R162.

18 Iowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care* 2015;19:349.

19 Zhang W, Bai M, Yu Y, et al. Safety and Efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23:22.

20 Honore PM, De Bels D, Preseau T, et al. Citrate: How to get started and what, when and how to monitor? *J Transl Int Med* 2018;6:115-27.

* à lire

** à lire absolument

Les étudiant·e·s en médecine mènent une recherche dans la communauté

Rev Med Suisse 2020; 16: 2007-11

Pendant quatre semaines, les étudiant·e·s en médecine de 3^e année de l'Université de Lausanne mènent une enquête dans la communauté sur le sujet de leur choix. L'objectif de ce module est de faire découvrir aux futurs médecins les déterminants non biomédicaux de la santé, de la maladie et de l'exercice de la médecine: les styles de vie, les facteurs psychosociaux et culturels, l'environnement, les décisions politiques, les contraintes économiques, les questions éthiques, etc.

Par groupes de 5, les étudiant·e·s commencent par définir une question de recherche originale et en explorent la littérature scientifique. Leur travail de recherche les amène à entrer en contact avec le réseau d'acteurs de la communauté

concernés, professionnels ou associations de patients dont ils analysent les rôles et influences respectives. Chaque groupe est accompagné par un·e tuteur·trice, enseignant·e de la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne. Les étudiant·e·s présentent la synthèse de leurs travaux pendant un congrès de deux jours à la fin du module.

Depuis quelques années, six groupes d'étudiant·e·s ont la possibilité d'effectuer leur travail dans le cadre d'un projet d'immersion communautaire interprofessionnelle à l'étranger, organisé en partenariat avec la Haute école de la santé La Source. Le projet amène les étudiant·e·s à étudier une problématique de santé communautaire dans un pays étranger

(Inde et Chine) du point de vue de la médecine et des soins infirmiers. Des groupes d'étudiant·e·s en médecine et en soins infirmiers sont formés et choisissent un sujet parmi les thématiques proposées par nos partenaires académiques à l'étranger.

Quatre travaux parmi les plus remarquables sont choisis pour être publiés dans la *Revue Médicale Suisse*.

Module d'immersion communautaire de la Faculté de biologie et de médecine de l'UNIL, sous la direction de:

PR JEAN-BERNARD DAEPPEN (RESPONSABLE), DR JACQUES GAUME (COORDINATEUR), PR PATRICK BODENMANN, PR THIERRY BUCLIN, DR AUDE FAUVEL, MME SOPHIE PAROZ, DR DANIEL WIDMER ET PR MADELEINE BAUMANN (HEDS LA SOURCE)

Déni de grossesse: «Mais comment est-ce possible?», mieux informer pour déstigmatiser

BERIVAN TAS, ELISABETH TCHALOVSKI, GRAZIELA LEITE COSTA, NOUR JERAD et SARAH BENGHALEM

Étudiantes en troisième année de bachelor de la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne

INTRODUCTION

«J'ai senti quelque chose qui tombait. J'ai entendu un plouf, puis un cri; vite je l'ai récupéré et j'ai vu que c'était un bébé. J'étais totalement sous le choc». C'est par ces mots qu'Alexia, 17 ans, décrit à la télévision son accouchement sur ses toilettes.¹ Sa grossesse était passée inaperçue. Mais comment est-ce possible? Au-delà du côté sensationnel mis en avant par les médias, quel est l'avis des professionnels concernés par cette problématique?

MÉTHODE

Pour y répondre, nous avons mené une recherche qualitative en effectuant des entretiens semi-structurés auprès de 11 acteurs multidisciplinaires en Suisse romande: un médecin de famille, un gyné-

cologue, une psychologue, un pédopsychiatre, une assistante sociale, un juriste, une journaliste, un assureur, un historien de la médecine, une représentante d'association et un sociologue.

RÉSULTATS

Notre travail a fait ressortir la forte variabilité des définitions du déni de grossesse selon les disciplines et les acteurs impliqués. Il est défini à minima comme étant la méconnaissance de la grossesse par une femme enceinte. Il se dit partiel lorsqu'il est levé au cours de la grossesse ou total quand il se poursuit jusqu'à l'accouchement.² Les connaissances et les études sur ce sujet sont encore limitées, au point que certains intervenants, notamment médecins, faisaient même le constat d'un désintérêt pour le sujet.

Par ailleurs, nous avons constaté que le déni de grossesse est en général simplement évoqué comme une situation clinique du point de vue médico-hospitalier. Il ne fait pas l'objet d'un diagnostic² ou de mesures de prévention. Il s'agit néanmoins d'un phénomène fréquent: au CHUV, on estime que le déni de grossesse concerne 2 naissances sur 1000.³ Il n'en reste pourtant pas moins associé à des représentations négatives, surtout quand il est faussement amalgamé à l'infanticide.⁴ En outre, les sociétés sacralisent la maternité¹ et une femme niant sa grossesse sera facilement perçue par le public comme une mauvaise mère.⁴ L'analyse des entretiens illustre que même les professionnels de santé utilisent des termes connotés pour décrire le regard social sur le déni de grossesse, tels que: «monstrueux», «incompréhensible», «bizarre», «scandaleux», «indigne», «choquant», «coupable», ou «malsain». La

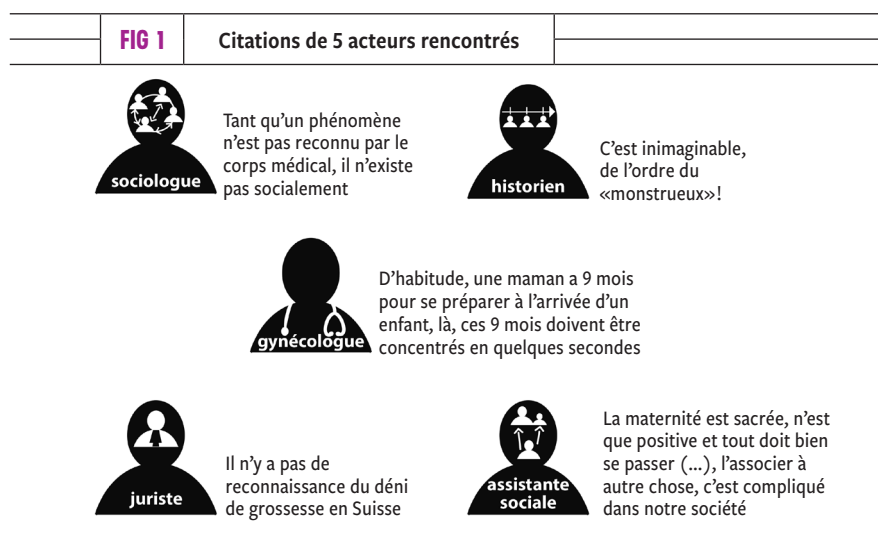


figure 1 schématise la vision des acteurs rencontrés à l'aide de quelques verbatim tirés de nos entretiens.

Une fois le déni de grossesse révélé, la prise en charge fait intervenir une équipe multidisciplinaire, de sorte à répondre au mieux aux besoins des femmes concernées.³ Selon les acteurs rencontrés, ce suivi, après la découverte d'une grossesse, est jugé satisfaisant en Suisse romande.

DISCUSSION

Notre étude pointe des manquements au niveau de la prévention, de l'informa-

tion et des mesures pour lutter contre la stigmatisation sociale des femmes concernées. En effet, nos résultats mettent en évidence le manque de connaissances scientifiques quant à cette problématique. Les données existant illustrent qu'il n'y a pas de profil type pour le déni de grossesse, celui-ci pouvant toucher toutes les femmes fertiles, indépendamment de l'âge, de l'origine, de l'éducation ou du niveau socio-économique.^{1,3} Loin du stéréotype de la jeune fille qui en est à ses premières relations sexuelles, le déni de grossesse est donc un sujet qui concerne toutes les femmes, y compris multipares.^{1,3} Ce type d'informations pourrait jouer un rôle pré-

pondérant pour déstigmatiser le déni de grossesse et aider à soulager la culpabilité possiblement ressentie par les femmes. Mais face à une population hétérogène et, par définition, non consciente de sa situation, comment informer et, surtout, qui informer? Diverses propositions ont émergé de nos entretiens, telles que l'organisation de tables rondes, la constitution de groupes de parole, la coordination d'un réseau d'experts ou la mise en place de formations auprès des professionnels et des écoles.

Remerciements: Nous adressons nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont accepté de nous recevoir en entretien, ainsi qu'à Manuel Oriol, Aude Fauvel et Jacques Gaume, qui nous ont guidées dans notre recherche.

1 Bollaert F. Déni de grossesse: mères du jour au lendemain ! - Ça commence aujourd'hui. France: France 2, 2018.

2 Pereira de Oliveira C. Le déni de grossesse: une entité clinique valide? Topique 2013;123:189-207.

3 Costa A. Le déni de grossesse: étude rétrospective au CHUV (mémoire de Maîtrise en médecine). Lausanne: Université de Lausanne, 2014.

4 Janati Idrissi M, Dany L, libert M. Représentations sociales du déni de grossesse chez les professionnels et futurs professionnels de maternité de la métropole lilloise. Neuropsychiatr Enfance Adolesc 2014;62: 195-202.

Utilisation de tissus par les adolescentes durant les menstruations à Mangalore, Inde

ALESSANDRA DIOGUARDI*, DEVINA E. RODRIGUES**, VANESSA GOTTREUX BARRON*, ELENA ORITA*** et SAGE ZESIGER***

* Étudiant-e-s en troisième année de bachelor de la Haute école de la santé La Source, Lausanne, ** PhD, Father Muller College of Nursing, Mangalore, Inde

*** Étudiant-e-s en troisième année de bachelor de la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne

INTRODUCTION

Durant les menstruations, une hygiène menstruelle adaptée est nécessaire pour éviter des infections et le matériel absorbant utilisé est particulièrement important.¹ En Inde, une recherche menée dans deux écoles urbaines et rurales à Mangalore rapporte que respectivement 34 et 50%, des adolescentes utilisent des tissus; c'est-à-dire des morceaux de textile, en tant que protection hygiénique durant les

menstruations. Un tel usage les expose à des risques accrus d'infection.² L'objectif de cette recherche était d'explorer l'influence des facteurs socioculturels et économiques sur l'utilisation de tissus par les adolescentes à Mangalore.

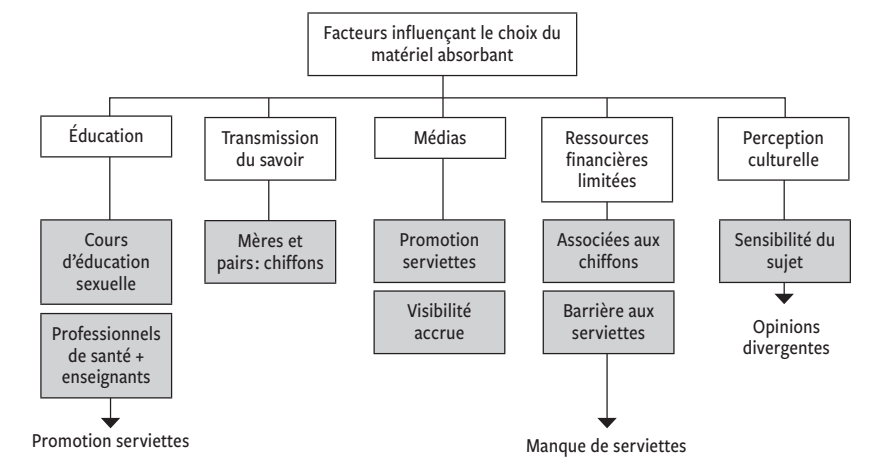
MÉTHODE

Nous avons mené une étude qualitative et réalisé 12 entretiens semi-structurés.

Les participantes ont été recrutées par nos partenaires académiques du Father Muller College of Nursing (FMCN) en fonction de notre protocole de recherche qui a été approuvé par le comité d'éthique local. L'échantillon de convenance était constitué de 2 gynécologues, 2 infirmières communautaires et 1 pédiatrique, 2 travailleuses sociales, 3 enseignantes et 2 femmes issues de la population générale. Chaque entretien a été retranscrit et analysé séparément puis discuté dans une démarche intersub-

FIG 1

Facteurs influençant le choix du matériel absorbant pour les adolescentes



jective. Une grille d'analyse reprenant les dimensions du modèle transculturel infirmier de Leininger³ a permis de dégager les facteurs principaux influençant l'utilisation de tissus. Nos résultats ont été discutés, par entretien téléphonique et en personne, avec deux experts scientifiques indiens.^{1,2}

RÉSULTATS

Les interviewées estimaient que la majorité des adolescentes utilisent des serviettes hygiéniques comme matériel absorbant et une minorité des tissus. La perception de l'utilisation des tissus est divergente : certaines considèrent cette pratique acceptable par rapport à la santé lors d'une hygiène adaptée ; d'autres la jugent inadéquate. Les enseignants et professionnels de la santé promeuvent l'utilisation de serviettes hygiéniques tout comme les médias au travers de publicités.

Ces derniers sont une source d'information importante. Néanmoins, la transmission du savoir sur les matériaux absorbants se fait essentiellement par les mères, les autres membres féminins de la famille, ainsi que les pairs. Cinq facteurs semblent influencer le choix du matériel absorbant (figure 1). L'éducation apparaît comme le facteur majeur menant au choix des serviettes. Malgré les difficultés pratiques de l'utilisation des tissus (lavage, séchage), des ressources financières limitées perpétuent leur utilisation. La culture influence également la perception des menstruations qui demeure taboue, bien que ce sujet soit actuellement plus facilement abordé.

DISCUSSION

Cette étude, en accord avec la littérature scientifique,^{1,2} montre que les tissus sont encore couramment utilisés. Néan-

moins, l'emploi des serviettes hygiéniques croît grâce aux pratiques enseignées actuellement. La scolarité obligatoire et l'impossibilité de laver les tissus à l'école favorisent leur abandon. La visibilité accrue des produits sanitaires dans les médias pourrait également jouer un rôle. Un lien probable existe entre l'usage des tissus, des ressources financières limitées et un bas niveau d'éducation maternel. Aborder la question des menstruations reste un sujet sensible ; les professionnels de la santé et les enseignants ont tendance à en parler plus librement, étant exposés à ce sujet. Les interlocutrices rencontrées estimaient qu'au sein de leur contexte catholique, les menstruations ne sont pas taboues. Le milieu socio-éducatif élevé dont proviennent les participantes, qui est une limite de notre étude, pourrait expliquer qu'elles estiment qu'une majorité de femmes utilisent des serviettes contrairement à ce qu'indique la littérature.^{1,2}

Remerciements : Nous remercions nos tuteurs-tutrice Dr Séverine Vuilleumier, Pr Blaise Guinchard, et Dr Jacques Gaume ; la DGE-VD, l'Université de Lausanne, la Haute École et Institut de Santé La Source, ainsi que le Father Muller College of Nursing.

1 Kotian SM, Chaudhary VK, Mutya VS, et al. Assessment of knowledge, practice and perception of menstruation among adult women in the reproductive age group, in Mangalore, India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017;6:4595.

2 Senapathi P, Kumar H. A comparative study of menstrual hygiene management among rural and urban adolescent girls in Mangaluru, Karnataka. *Int J Community Med Public Health* 2018;5:2548.

3 Sagar PL. *Transcultural nursing theory and models: application in nursing education, practice, and administration*. New York: Springer Pub. Co, 2012.

Don d'organes et consentement présumé : une fausse bonne idée ?

NOLAN GRIN, FRANÇOIS PANOSSETTI, MATTHIEU RACCAUD, MARTIN SEKSIG et THOMAS STEINAUER

Étudiants en troisième année de bachelor de la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne

INTRODUCTION

Afin de pallier à la pénurie d'organes que connaissent de nombreux pays européens, beaucoup d'entre eux ont choisi l'instauration du consentement présumé

(*opt-out*). En Suisse, le don d'organes est actuellement régi par la loi sur la transplantation qui applique le consentement explicite (*opt-in*).¹

Sachant que la Suisse a l'un des taux de donneurs morts par habitant les plus

faibles d'Europe et que la pénurie d'organes ne cesse d'augmenter,² la Jeune chambre internationale (JCI) a proposé une initiative ayant pour but d'instaurer le consentement présumé en Suisse.³

Au vu des débats que cette initiative a

TABLEAU 1

Exemples de mesures pouvant être mises en place en parallèle du consentement présumé

Méthodes	Objectifs
Dans la communauté	<ul style="list-style-type: none"> • Campagnes d'informations touchant un maximum de personnes <ul style="list-style-type: none"> - À l'armée, à l'école, à l'hôpital... • Pousser un maximum de personnes à se prononcer <ul style="list-style-type: none"> - Ex. Lors de l'obtention de la majorité, de la consultation du dossier médical informatisé... • Amélioration de l'information aux proches • Amélioration de la communication avec les proches
Dans le secteur hospitalier	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration des infrastructures • Promotion de la coopération et de la coordination entre hôpitaux périphériques et universitaires • Amélioration de la détection des patients décédés et remplissant les critères de mort cérébrale

pu susciter, cette recherche s'intéresse à l'efficacité du consentement présumé et aux différentes actions que pourraient prendre les acteurs de la communauté suite à son éventuelle instauration.

MÉTHODE

Dans un premier temps, nous avons fait une revue de la littérature et trouvé deux articles quantitatifs répondant à notre question.^{1,4} Nous avons ensuite procédé à neuf entretiens semi-directifs avec différentes personnes impliquées dans le don d'organes, dont des professionnels de la santé (un coordinateur du don d'organes dans un hôpital suisse et un dans un hôpital luxembourgeois), deux éthiciens, un spécialiste en sciences humaines et sociales, le directeur général de Swisstransplant et le président de la JCI en Suisse.

RÉSULTATS

Les études ayant analysé notre question^{1,4} montrent qu'un changement de législation en faveur du système *opt-out*

semble avoir un impact positif sur la quantité d'organes récoltés. Cependant, cet impact s'observe surtout à court terme suite aux discussions et à l'augmentation de l'information autour du don d'organes lors du changement de législation. À long terme, le consentement présumé semble n'avoir que peu d'effet sur les dons de donneurs décédés, et même un effet négatif sur les dons de donneurs vivants.

Lors de nos entretiens, nous avons pu identifier les éventuelles mesures qui pourraient être prises en parallèle au consentement présumé, si celui-ci venait à être instauré. Ces mesures sont présentées dans le **tableau 1**. Il est intéressant de noter que la plupart d'entre elles pourraient être mises en place même dans la situation actuelle, avec le consentement explicite.

La plupart des professionnels interrogés prônent la conservation de la consultation avec la famille afin d'éviter les abus. De plus, un des buts principaux à atteindre serait d'éviter au maximum les situations de non-dits (lorsque le défunt n'a pas communiqué sa décision) en favorisant le débat dans la société. Ceci permettrait également de diminuer la charge qui pèse sur la famille au moment du décès d'un proche.

DISCUSSION

Selon les données que nous avons consultées, le consentement présumé semble n'avoir que peu d'effet sur le nombre de dons de donneurs décédés.^{1,4} Pourtant, c'est l'Espagne, un pays qui a instauré le consentement présumé, qui affiche le plus haut taux de donneurs au niveau mondial.¹ En approfondissant le sujet, on remarque que cette augmentation durable des dons n'a seulement été observée que 10 ans après la mise en place du système *opt-out* en 1979. Ceci suggère que cette augmentation à long terme a plutôt été la conséquence d'autres mesures mises en place pendant ce laps de temps, et pas uniquement d'un changement de législation. Prendre diverses mesures en parallèle du changement de législation semble donc être la clé pour obtenir une augmentation durable du nombre d'organes greffés. En conclusion, et selon l'ensemble des professionnels interrogés, le consentement présumé n'est donc qu'une étape pour pallier à la pénurie d'organes mais il doit être accompagné d'autres mesures.

Remerciements: Nous tenons à remercier notre tutrice, Nathalie Koch, ainsi que toutes les personnes interviewées dans le cadre de cette recherche.

1 Matesanz R, Domínguez-Gil B. Opt-out legislations: the mysterious viability of the false. *Kidney Int* 2019;95:13013.

2 OFSP. Chiffres relatifs au do et à la transplantation d'organes en Suisse. 16 janvier 2019. (cité le 20 juin 2019). Disponible: www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-fakten-zu-transplantations-medizin/zahlen-fakten-zur-spende-und-transplantation-von-organen.html

3 Initiative don d'organes. (cité le 27 juin 2019).

Disponible: <https://initiative-don-dorganes.ch/>

4 Arshad A, Anderson B, Sharif A. Comparison of organ donation and transplantation rates between opt-out and opt-in systems. *Kidney Int* 2019;95:145360.

Proches aidant·e·s, héros du quotidien

Soutien psychologique, financier et social pour les proches aidant·e·s dans le canton de Vaud

NICOLAS BÉGUIN, PAULINE DUCRAUX, LÉANE KHAN, JULIETTE TURIN et ROBIN VAN DER LINDEN

Étudiant·e·s en troisième année de bachelor de la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne

INTRODUCTION

Un·e proche aidant·e (PA) est «une personne qui soutient un proche atteint

dans sa santé, son autonomie. Il assure, à titre non professionnel, un soutien (de près ou de loin, régulier ou irrégulier) pour l'aider dans ses difficultés et assurer

sa sécurité. Il peut s'agir d'un membre de la famille, d'un voisin ou d'un ami» (**figure 1**).¹

Pour de multiples raisons (vieillesse-

ment, évolution de la famille), les PA constituent aujourd'hui un pilier central dans le système de soin. Mener de front une vie professionnelle, familiale et un rôle de PA peut être une source d'épuisement avec un risque de mortalité et de morbidité accru.^{2,3} Cette recherche avait pour but d'identifier les soutiens apportés aujourd'hui aux PA sur les plans psychologique, financier et social dans le canton de Vaud, et de mettre au jour les éventuelles insuffisances de ces aides.

MÉTHODE

Nous avons mené huit entretiens semi-structurés avec en tout dix personnes: deux représentant-e-s du Département de la santé et de l'action sociale de l'État de Vaud, une représentante de l'Association vaudoise d'aide et de soins à domicile, une chercheuse en sciences sociales, un psychologue responsable des consultations pour PA, deux représentants de la Croix-Rouge, deux représentants de l'association des proches aidant-e-s et une représentante de Pro Infirmis. Les représentants de l'Office fédéral de la santé publique, de l'Assurance vieillesse et survivants, des établissements médico-sociaux et de l'association Espace Proches que nous avons contactés n'ont pas donné suite à nos sollicitations. Les entretiens portaient sur la place des PA dans le système de soin et la politique de santé du canton de Vaud, les différentes aides prodiguées aux PA et les améliorations envisageables.

RÉSULTATS

Les entretiens menés montrent que le plus souvent les PA ne s'identifient pas à ce statut, qu'ils n'ont pas recours aux aides existantes et qu'il n'est pas aisé de s'y retrouver dans les nombreuses prestations émanant de plusieurs institutions. Les Centres médico-sociaux (CMS) et Espace Proches proposent un bilan adapté à leurs besoins individuels; les assistants sociaux des CMS ou de Pro Infirmis proposent un bilan financier et un accompa-

	FIG 1	Quelques données sur les proches aidants (PA)	
--	--------------	--	--

Le saviez-vous?

- ✓ On estime à plus de 86 000 le nombre de PA dans le canton de Vaud, soit 14% de la population^a
- ✓ Il y a une grande hétérogénéité parmi les PA, mais près de 60% sont des femmes^a
- ✓ En Suisse, les PA investissent 80 millions d'heures^b par année pour leur proche, ce qui représenterait des montants considérables si ces personnes devaient être rémunérées comme des professionnels

^a Département de la santé et de l'action sociale. Proche aidant-e tous les jours. 2019;10.

^b OFSP. Rapport explicatif: concernant l'avant-projet de la Loi fédérale sur l'amélioration de la conciliation entre activité professionnelle et prise en charge de proches. 2019;10.



gnement dans ces démarches compliquées. La précarité menace de nombreux PA, car ils réduisent souvent leur taux d'activité pour mener à bien leur mission, sans parler des frais supplémentaires encourus (CMS, Centre d'accueil temporaire, courts-séjours).

Le CHUV met à disposition une consultation psychologique gratuite et la Croix-Rouge propose différentes formations pour PA. Les médecins généralistes peuvent informer et orienter les PA vers les prestations appropriées, mais sont rarement sensibilisés à cette thématique.

DISCUSSION

Tous nos intervenant-e-s relevaient que l'exigence première des PA est la reconnaissance économique et politique de leur statut, ainsi que la prise en compte de leur avis lors des soins. Il pourrait être bénéfique d'inclure les PA dans le suivi médical du proche aidé, car ils ont une bonne connaissance de la personne et de sa situation. Ils peuvent cependant parfois être un frein à la prise en charge médicale en raison de la relation complexe entre proches et professionnel-le-s.

La société considérant qu'il est normal d'aider ses proches, les PA peuvent se sentir coupables et hésiter à demander une relève professionnelle ou une autre forme de soutien. Les intervenant-e-s s'accordaient

sur le fait qu'il serait bénéfique de pouvoir refuser d'être aidant tout en restant proche.

Selon nos résultats, la prise en charge du PA mériterait des améliorations dans plusieurs domaines: plus d'aides financières, une information simplifiée et centralisée, des congés PA définis par la loi et une meilleure coordination entre les différents fournisseurs de prestations.

En conclusion, cette étude a montré premièrement qu'il existe actuellement de nombreuses prestations ce qui complique l'accès à l'information pour les PA, et deuxièmement que certaines aides sont actuellement insuffisantes. D'après nos résultats, il serait nécessaire de les améliorer au vu des futurs enjeux démographiques tels que le vieillissement de population.

Remerciements: Nous remercions notre tuteur le Dr Stéphane Morandi pour son soutien tout au long de notre travail et toutes les personnes interviewées pour le temps qu'elles nous ont accordé.

1 Association de proches aidants (en ligne). (cité le 27 juin 2019). Disponible: <https://proches-aidants.ch>

2 Forest MI. Le plaidoyer. Les proches aidants. Une prise de conscience sociale qui tarde face à l'urgence d'agir. 2012;25.

3 Rapport du Conseil fédéral. Soutien aux proches aidants: analyse de la situation et mesures requises pour la Suisse. 2014;17.

4 Wasserman D, Hoven C, Wasserman C, et al. School-based suicide prevention programmes; the SEYLE cluster-randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:1536-44.

Formation infirmière d'une année en équipe mobile de soins palliatifs intrahospitalière: quel bilan?

CAROLINE MATIS, DOMINIQUE DUCLOUX, AUDE OUGIER-BOUILLOUX et HUGUETTE GUISTADO

Rev Med Suisse 2020; 16: 2012-4

INTRODUCTION

L'équipe mobile d'antalgie et soins palliatifs, créée en 1999, est à disposition des équipes de soins hospitalières pour des consultations auprès de toute personne adulte, souffrant de cancer et/ou de maladie chronique évolutive. Depuis 2004, elle a accueilli 23 infirmières^a pour une année, avec l'objectif de développer des compétences en consultation, antalgie et soins palliatifs avec une approche sur les directives anticipées, l'éthique clinique et différentes techniques complémentaires. À l'issue de ces 10 années, 23 projets de service ont été réalisés sous supervision. Les résultats d'une enquête réalisée en 2018 ont montré un enrichissement des compétences et une amélioration dans la prise en soins de patients en situation palliative.

ÉQUIPE MOBILE DE CONSULTATION SOINS PALLIATIFS

Au sein des HUG, une des quatre équipes mobiles commence son activité en 1999 sous l'appellation équipe mobile d'antalgie et de soins palliatifs (EMASP; le 1^{er} janvier 2019, l'EMASP a changé de nom pour devenir la consultation soins palliatifs (CoSPa)). Elle a pour mission d'effectuer des consultations hospitalières au sein du Département de réadaptation et gériatrie (DRG) sur les sites de l'Hôpital de Bellerive, des Trois-Chêne et de la psychiatrie. Son intervention de consultante s'effectue sur demande des équipes de soins, pour toute personne adulte souffrant d'un cancer et/ou d'une maladie chronique évolutive. Depuis 2004, l'équipe est composée de trois infirmières en poste

«fixe», d'un-e médecin adjoint-e et d'un-e médecin interne, dont le tournus est de 2 à 4 mois, et de deux infirmières en tournus pour une année.

Ces deux infirmières rejoignent l'équipe mobile avec un projet de service discuté en équipe de soins et réalisé sous supervision. Cette année leur permet de développer des compétences dans les domaines de la consultation, de l'antalgie (gestion, évaluation, thérapeutiques), des soins palliatifs (gestion des symptômes, réflexion éthique) et des traitements alternatifs par le toucher-massage (TM), la sophrologie et la réflexologie.

Cette démarche tient compte de leur pratique professionnelle acquise, tout en développant de nouvelles compétences dans ces domaines. Le but, durant ces 12 mois, est d'amener les infirmières en tournus à s'approprier progressivement des référentiels de soins palliatifs et d'antalgie comme l'indiquent Teïke Lüthi et coll.¹ Afin d'aborder ces thématiques, cette démarche poursuit trois objectifs.

L'objectif principal est l'acquisition des connaissances et des compétences en soins palliatifs durant une année sous supervision de l'équipe mobile.

Les deux objectifs secondaires sont: 1) la réalisation d'un projet de service dans les domaines soins palliatifs et/ou douleur et 2) devenir une personne-ressource en soins palliatifs dans son unité de référence.

CRITÈRES DE PARTICIPATION À L'ÉQUIPE

Pour être engagés dans l'équipe mobile sur une période d'une année, les postulants devaient: 1) être en poste dans le Département de réadaptation et de gériatrie à l'Hôpital de Bellerive, à l'Hôpital des Trois-Chêne ou à l'Hôpital de Loëx; 2) réaliser un stage en unité de soins palliatifs d'une durée de 15 jours à > 1 mois avant d'intégrer l'équipe mobile de consultation

et 3) avoir suivi les formations de sensibilisation en soins palliatifs et en douleur.

MÉTHODE DE L'ENQUÊTE

Un questionnaire d'évaluation pour cette formation (entre 2004 et 2018) a été construit à l'aide du logiciel Survey Monkey et envoyé à l'infirmière en tournus, au minimum 6 mois après le retour dans son unité de référence. Ce questionnaire comprenait 35 questions, dont 12 explorant des informations démographiques et 4 leur représentation de l'équipe mobile de soins palliatifs intrahospitalière, leurs objectifs et leurs attentes pour cette année de formation. Huit questions évaluaient la progression et l'acquisition de la démarche de formation durant cette année dans les domaines de la douleur et des soins palliatifs. La cotation était réalisée à l'aide d'une échelle d'évaluation allant de 0 à 10 (0 = aucune acquisition et 10 = 100% d'acquisition). Les 11 questions restantes exploraient le rôle de personne-ressource en soins palliatifs auprès des équipes de soins dans leur unité de référence.

RÉSULTATS

Nous avons analysé les différents thèmes des 23 questionnaires (1 infirmier et 22 infirmières). Les résultats nous ont permis d'obtenir les niveaux de connaissances et de compétences acquis, ainsi que la définition du rôle de personne-ressource en antalgie et soins palliatifs au retour en unité de soins, et, pour certains, la pérennisation de leur projet.

Niveau de connaissances et de compétences dans les domaines de l'antalgie et des soins palliatifs

Le niveau d'acquisition de connaissances et de compétences dans les domaines de

^a Dans cet article, le genre féminin est utilisé comme générique pour «infirmière», dans le seul but de ne pas alourdir le texte.

FIG 1

Niveau de connaissances et de compétences en antalgie et soins palliatifs

SP: soins palliatifs.

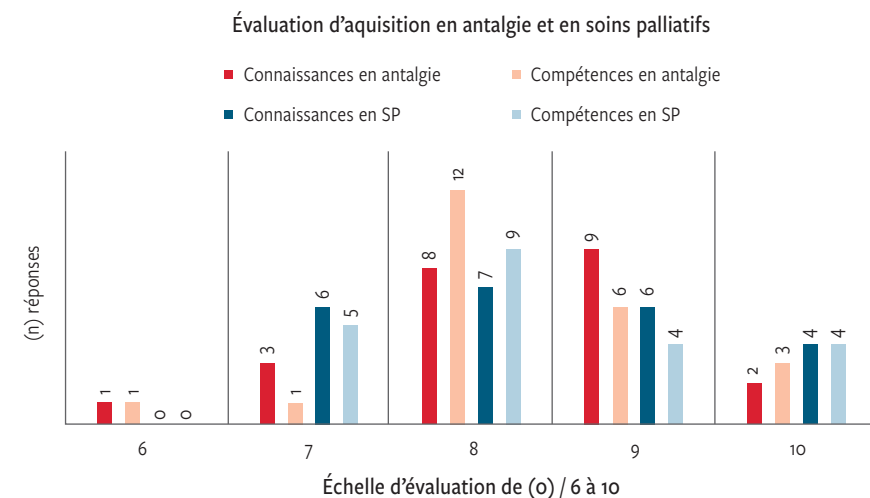


TABLEAU 1

Projets de service réalisés entre 2004 et 2018

ESAS: Edmonton Symptom Assessment System; DRG: Département de réadaptation et gériatrie; USI: Unité de soins intermédiaires.

Années	Titres projet de service de l'infirmier(e) tournus
2004/2005	Les entretiens de famille dans une unité de soins palliatifs: ou de la qualité des entretiens de famille dans une unité de soins palliatifs
2004/2005	La douleur chronique
2005/2006	Mise en place des directives anticipées dans une unité de soins
2005/2006	Les soignants face à la douleur chronique rebelle
2006/2007	L'angoisse chez le patient douloureux chronique
2006/2007	Le phénomène de la diarrhée du sujet âgé: perception des soignants
2007/2008	Le patient âgé hospitalisé en USI. Quelle prise en charge de son anxiété?
2008/2009	L'utilisation de l'ESAS en soins de support
2009/2010	«Vivre» en soins palliatifs. Représentations et perceptions des soignants du Département de réadaptation et gériatrie (DRG-HUG, Genève, Suisse), enquête (octobre 2009)
2009/2010	Transfert de compétences formation – Action, directives anticipées, le relais
2010/2011	Accompagnements des patients post-AVC (deuil, douleurs, qualité de vie)
2010/2011	Place de la réflexologie sur le site de l'Hôpital de Bellerive
2011/2012/2013	L'intégration du toucher-massage dans les soins infirmiers
2011/2012	Perceptions et représentations des professionnels sur la sédation palliative chez un patient incapable de discernement
2012/2013	«Prise en charge du jeune adulte en unité de soins palliatifs»
2013/2014	Directives anticipées, l'opportunité d'un dialogue
2013/2014	Projet-action douleur chronique
2014/2015	L'évaluation en soins palliatifs, à travers le dossier patient informatisé: favoriser l'attitude commune dans la recherche d'information, la traçabilité et la continuité des soins
2014/2015	Deuil blanc et dynamique familiale
2015/2016	La gestion des réserves antalgiques
2015/2016	La parole du patient âgé aux admissions
2016/2017	Douleur induite
2016/2017	Prise en charge de la douleur chez le patient non communicant

l'antalgie et des soins palliatifs se situe entre 6 et 10/10 (aucune évaluation < 6/10). La majorité des personnes interrogées l'évalue à 8/10 (figure 1).

Démarche du processus de consultation

L'acquisition des connaissances et des compétences du processus de consultation est $\geq 8/10$ pour l'ensemble des participants.

Projets de service

Quatorze projets sur 23 réalisés entre 2004 et 2018 (tableau 1) ont été mis en place au retour dans l'unité de référence. La durée de pérennisation montre que la majorité d'entre eux (8/14) sont toujours d'actualité, 4 ans après le passage au tournus de l'équipe mobile.

Les raisons exprimées du non-développement du projet sont: pour 2 personnes, le projet n'a pas été retenu par la hiérarchie (non prioritaire), pour 2 autres, c'est par manque de temps pour sa réalisation, et, pour la dernière, le retour a eu lieu dans une autre unité, avec un relais proposé qui n'a pas abouti.

Trois personnes n'ont pas exprimé les raisons de la non-poursuite de leur projet.

Directives anticipées et éthique clinique

Seize participantes sur 23 ont acquis des connaissances et des compétences $\geq 8/10$ sur les directives anticipées. L'évaluation des acquisitions des connaissances et des compétences en éthique clinique se situent pour la majorité entre 6 et 8/10.

Approches complémentaires

Dix-huit personnes sur 23 avaient déjà des connaissances dont le niveau était $> 7/10$. Cependant, l'année passée en équipe mobile a été facilitante pour intégrer les approches complémentaires aux soins quotidiens (TM, relaxation pendant les soins douloureux...); 5 personnes ont exprimé le besoin de plus de temps de formation pour le TM, la relaxation et le développement d'une approche en réflexologie.

Progression de la démarche d'enseignement

La majorité des participantes exprime un besoin de formation pour l'enseignement et la construction des cours enseignés. Après leur année de tournus, 19 sur 23 sont

reconnues comme personnes-ressources dans les domaines douleur et soins palliatifs.

Compétences et connaissances les plus utilisées par domaine

Pour la douleur, les outils d'évaluation (échelles cliniques) et la gestion des effets secondaires pour l'évaluation de l'antalgie sont les plus utilisés.

Pour les soins palliatifs, il s'agit de l'échelle d'évaluation des symptômes les plus courants en soins palliatifs (Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)) validée en français,² de la définition des soins palliatifs, des techniques d'entretien, du soutien des patients et des proches, du soutien dans la rédaction des directives anticipées, du positionnement et de la réflexion éthique, la connaissance du réseau HUG.

Commentaires

Les postulantes pour rejoindre l'équipe mobile ont été soit initiées par la collaboration lors des consultations en unité (n = 16), soit encouragées par la responsable de secteur (n = 2) ou encore par l'offre de postulation interne (n = 5). À l'issue de cette année de formation, 5 participantes ont intégré les unités de soins palliatifs. Six sont devenues infirmières responsables d'équipes de soins (IRES) les années suivantes.

La moitié des infirmières en tournus ayant effectué une année de formation au sein de l'équipe mobile avaient une expérience professionnelle de 15 à 20 ans.

DISCUSSION

Les résultats de cette enquête montrent que les infirmières mobilisent

leurs acquis dans les prises en soins de patients douloureux et/ou en soins palliatifs à leur retour en unité de soins. Certaines indiquent qu'elles aimeraient pouvoir mettre en place leur projet en unité en bénéficiant de temps pour le déploiement de celui-ci, et d'autres évoquent des besoins en méthodologie.

Les personnes interrogées mentionnent que la réflexion sur le rôle de l'infirmière dans le processus de consultation³ leur a permis de prendre du recul par rapport aux situations de soins et d'acquérir des compétences en techniques de communication pour aborder la fin de vie, les transferts en soins palliatifs, l'éthique et les directives anticipées.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ces échanges ont renforcé le partenariat entre les soignants des unités et l'équipe mobile. Ils ont aussi permis d'identifier les patients en situation de soins palliatifs et de renforcer leur prise en soins en valorisant les synergies autour de la collaboration interdisciplinaire. En effet, un « diagnostic précoce de situation palliative » permet de proposer des soins optimaux dans ce domaine et de solliciter des ressources indispensables à une collaboration pour un accompagnement de qualité.

La spécificité de cette formation pose la question de sa reconnaissance au bénéfice des intéressées dans le cadre de leur carrière professionnelle. Cela fera l'objet d'un prochain projet de gestion, avec la perspective d'un déploiement au sein des différents services des HUG.

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

1 Teïke Lüthi F, Galland S. Entre consultation et partenariat : une relation à définir. Recherche phénoménologique portant sur la consultation infirmière en soins palliatifs au Centre hospitalier universitaire vaudois. *Recherche en soins infirmiers* 2007;3:67-74.

2 Pautex S, Vayne-Bossert P, Bernard M, et al. Validation of the French Version of the Edmonton Symptom Assessment System. *Journal of Pain and Symptom Management* 2017;54:721-6.

3 Chrétien S. The role of the mobile palliative care team nurse. *Soins* 2015;800:29-30.

CAROLINE MATIS

Infirmière responsable équipe mobile de consultation soins palliatifs

Service de médecine palliative, Département de réadaptation et gériatrie, HUG, Hôpital de Bellerive, 1245 Collonge-Bellerive
caroline.matis@hcuge.ch

DOMINIQUE DUCLOUX

Infirmière spécialisée équipe mobile de consultation soins palliatifs

Service de médecine palliative, Département de réadaptation et gériatrie, HUG, Hôpital de Bellerive, 1245 Collonge-Bellerive
dominique.ducloux@hcuge.ch

AUDE OUGIER-BOUILLOUX

Infirmière spécialisée équipe mobile de consultation soins palliatifs

Service de médecine palliative, Département de réadaptation et gériatrie, HUG, Hôpital de Bellerive, 1245 Collonge-Bellerive
aude.ougier-bouilloux@hcuge.ch

HUGUETTE GUISSADO

Infirmière adjointe responsable des soins

Service de médecine palliative, Département de réadaptation et gériatrie, HUG, Hôpital de Bellerive, 1245 Collonge-Bellerive
huguette.guissado@hcuge.ch

Campagne zéro «patient brancard» aux urgences en France: quel enseignement?

THOMAS SCHMUTZ, PIERRE-NICOLAS CARRON, VINCENT RIBORDY et FRANÇOIS BRAUN

Rev Med Suisse 2020; 16: 2015-6

SITUATION EN FRANCE

Crise des urgences

La médecine d'urgence (MU) en France, comme dans la majorité des autres pays d'Europe, est en plein développement. Reconnue officiellement comme spécialité médicale à part entière depuis 2015,¹ elle assure en tout temps une réponse aux besoins de soins urgents exprimés par la population. Pourtant, en dépit de cette évolution favorable, le moral des services d'urgences (SU) français est au plus bas. Emblématique d'un système de santé devenu défaillant, décrit par certains comme à bout de souffle, la crise actuelle des SU s'est rapidement étendue à toute l'institution hospitalière publique française. L'État français s'efforce d'y répondre, mais le trouble est profond. Comment en est-on arrivé là? La crise ne date pas d'hier, et témoigne d'une longue souffrance du personnel des urgences, essentiellement liée à une inflation de l'activité, sans réelle adaptation concomitante des ressources à disposition. La fréquentation des SU français a doublé en 10 années, passant de 10 à 21 millions de patients entre 1996 et 2016, suivant en cela la tendance mondiale. Parallèlement à cette hausse d'activité, les délais d'attente, les temps de passage, les flux de patients, les plaintes, les incidents, les actes de violence, les sollicitations des équipes médico-soignantes et les épuisements professionnels ont augmenté. Là où tout devient hypertechnique, minuté et presque robotisé, les rapports humains, sources de convictions des soignants et médecins, deviennent plus complexes et étriés. L'attention au patient finit par être secondaire, le personnel des urgences y perd ses repères, son empathie, et s'épuise.

Afin de faire face, les SU ne sont pas restés les bras croisés: autonomisation des services, création d'unités d'hospitalisation de courte durée (UHCD),² mutualisation des équipes, professionnalisation du triage infirmier à l'accueil,³ création de filières de soins, organisation interne des SU (filières courtes, longues et *fast-track*), adaptation de l'aval des urgences,⁴ et plus

récemment création d'unités de gestion des lits. Paradoxalement, si les SU constituent dans une large mesure une vitrine de l'hôpital et une porte d'entrée pour l'hospitalisation des patients, ils sont de plus en plus perçus comme un élément déstabilisant dans une organisation hospitalière toujours plus structurée, planifiée et optimisée sur les plans financier et administratif. Les fluctuations d'activités, inhérentes à l'activité des urgences, sont alors vécues comme un facteur déstabilisant, et les urgentistes comme porteurs de chaos.

Épuisement des professionnels de la santé

Cet état n'est de fait pas lié à la pratique de la MU, mais bien à la perte de l'identité professionnelle, au défaut de reconnaissance par les pairs et au surplus de soins ou de nursing inhérents aux patients qui restent dans les locaux des urgences, en attente de lit d'hospitalisation. Les équipes ne sont pas dimensionnées pour y faire face. La surcharge est ainsi directement liée aux dysfonctionnements et à la fragilisation de l'amont (médecine de premier recours, patients eux-mêmes) et de l'aval (hôpital) des urgences: 40% des patients consultent aujourd'hui aux urgences de façon inappropriée parce qu'ils n'ont pas trouvé d'alternatives «satisfaisantes» ailleurs, dans les délais qu'ils jugent adéquats.⁵ Ils se retrouvent piégés dans des SU surchargés. La structure hospitalière aggrave la situation en laissant les patients sur des brancards dans les couloirs des urgences, faute de lits d'hospitalisation disponibles dans les hôpitaux, soumis à des contraintes budgétaires et fonctionnant à flux tendus, avec des taux d'occupation proches de 100% dans les services d'hospitalisation. Le «patient brancard» devient ainsi la norme (180 000 cas/an), alors même que certaines études pointent du doigt leur surmortalité. Les couloirs des urgences deviennent les couloirs de la honte.⁶ Les urgentistes français, via leurs associations professionnelles, alertent mais ne sont pas entendus.⁷ Le *no bed challenge*, championnat français

organisé par Samu-Urgences de France et désignant l'hôpital totalisant le plus de patients sur des brancards chaque matin faute de lits disponibles, illustre ici cette triste situation.⁸

Les coupables sont multiples et les urgentistes ont leur part de responsabilité. À vouloir «tout faire», prérequis à la reconnaissance de leur spécialité, ils se sont isolés. La médecine libérale, fortement sollicitée, a abandonné la permanence de soins au profit d'une activité plus programmée et la médecine publique hospitalière s'est désintéressée des patients des urgences, préférant se tourner vers une médecine programmée et plus spécialisée. Les gouvernances hospitalières et les gouvernements français successifs, peu sensibles à l'appel à l'aide des soignants, les modes de financement aberrants des hôpitaux et des urgences calqués sur leur activité en favorisant les consultations et en pénalisant la prise en charge de patients graves ont accentué la situation.⁹

Tout cela a eu un impact direct sur le moral des équipes des urgences. Ils ne se reconnaissent plus dans cet «hôpital-entreprise» ni dans la prise en charge de patients ne correspondant plus vraiment à leur spécialité. Les plus jeunes ne semblent pas s'en effrayer, la spécialité de MU fait encore «carton plein» pour le recrutement de ses étudiants en France (475 par an). En revanche, chez les praticiens hospitaliers, après quelques années, c'est l'hécatombe. Les épuisements professionnels et les départs se multiplient.¹⁰ Les infirmières se tournent vers le libéral ou d'autres services. Les médecins urgentistes formés abandonnent leurs spécialités et se tournent parfois vers d'autres pays comme la Suisse ou vers une activité d'intérimaire plus lucrative et détachée. Et là, rien ne va plus: certains SU n'ont plus les effectifs pour fonctionner et ferment occasionnellement, faute de professionnels.

Zéro «patient brancard» aux urgences

Des solutions existent et les urgentistes sont forts de propositions. Les urgences

doivent être vues comme une solution et non comme un problème.¹¹ La MU française va rebondir et s'adapter comme elle a toujours su le faire mais cela va prendre du temps. L'aide des pouvoirs publics français est essentielle. Il faut redonner du sens aux SU. L'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), vaisseau amiral de l'hôpital public français, a signé fin 2019 le premier plan d'action français zéro «patient brancard» aux urgences, première pierre de la reconstruction d'un système de soins défaillant.¹² Le pacte de refondation des urgences, présenté par la ministre française de la Santé, propose, pour la première fois, de traiter les difficultés des urgences en réglant d'abord les dysfonctionnements de l'aval et de l'amont des services.¹³ Cet objectif zéro «patient brancard» est probablement le signal fort à suivre pour les autres pays qui ne voudraient pas s'embarquer sur le même douloureux chemin.

SITUATION EN SUISSE

Augmentation d'activité

Même si la Suisse semble aujourd'hui préservée, forte de sa bonne santé économique et d'un système de santé attractif, les SU helvétiques font régulièrement face à des épisodes de surcharge et les flux de patients ne cessent également d'augmenter.¹⁴ Les patients restent, dans une moindre mesure, hospitalisés aux urgences, faute de lit d'aval disponible, mais la tendance semble s'accroître dans la plupart des grands centres hospitaliers. Le recours aux SU, à l'instar des autres pays d'Europe, ne cesse de s'accroître.¹⁵ Les demandes de la population envers ces services sont de plus

en plus importantes. En 2016, la centaine de SU des hôpitaux suisses a pris en charge 1,722 millions de patients, soit 4718 admissions par jour pour une population de 8,372 millions d'habitants.¹⁶ L'augmentation de la population âgée et, surtout, très âgée constitue un défi majeur pour les SU qui sont en première ligne.¹⁷ La hausse de cette fréquentation se traduit maintenant par une affluence continue, de jour comme de nuit, imposant de revoir l'organisation même de nos services et d'assurer une présence permanente d'urgentistes professionnels.

Conditions de travail

La pénurie médicale n'épargne pas la Suisse et nombreux sont les médecins suisses qui abandonnent leur activité clinique; les conditions de travail sont directement pointées du doigt, au même titre que les attentes des nouvelles générations par rapport à leur organisation vie privée-activité professionnelle.¹⁸ Si la MU en Suisse romande reste une activité attractive pour les jeunes médecins, ces questions ne manqueront pas de susciter quelques inquiétudes à l'avenir pour doter nos SU d'équipes qualifiées et stables. Dans ce contexte, l'autonomisation des SU, le développement de la spécialité de la MU sont les garants de la qualité des soins urgents.¹⁹ La collaboration avec l'ensemble des autres spécialités et avec la médecine de premier recours dans ces avancées prudentes sont les ingrédients de la réussite. L'écoute de nos gouvernances hospitalières et un management bienveillant de nos services préserveront la qualité de vie au travail et le recrutement précieux de

personnel. Le manque de médecins est en partie compensé par l'embauche de praticiens venus de l'étranger. La qualité de vie en Suisse favorise fortement ces engagements, mais c'est aussi l'attractivité et les conditions de travail dans nos hôpitaux qui conditionnent le succès de cette expatriation. Le bien-être des soignants aux urgences est directement lié aux conditions de prise en charge des patients qui y consultent. Malgré la dimension humaine du travail dans ces services, les soignants perçoivent majoritairement une dégradation de leur emploi et de leur identité professionnelle dès que le flux de patients, la charge de travail et le nombre de «patient brancard» augmentent: pas de bien-être sans bien faire! Afin d'éviter cette escalade, apprenons des erreurs de nos voisins et réagissons avec un temps d'avance.

DR THOMAS SCHMUTZ ET PR VINCENT RIBORDY

Service des urgences-SMUR, HFR Fribourg – Hôpital cantonal, 1708 Fribourg
thomas.schmutz@h-fr.ch | vincent.ribordy@h-fr.ch

PR PIERRE-NICOLAS CARRON

Service des urgences, Université de Lausanne, CHUV, 1011 Lausanne
pierre-nicolas.carron@chuv.ch

DR FRANÇOIS BRAUN

Structures de médecine d'urgence, Hôpital de Mercy, CHR Metz-Thionville, 1, allée du Château, 57085 Ars-Laquenexy, France
fr.braun@chr-metz-thionville.fr

1 Riou B. 2017 : L'an 1 du diplôme d'études spécialisées de médecine d'urgence. Ann Fr Med Urgence 2017;7:1-4.

2 Société française de médecine d'urgence. Recommandations de la Société francophone de médecine d'urgence concernant la mise en place, la gestion, l'utilisation et l'évaluation des unités d'hospitalisation de courte durée des services d'urgence. JEUR 2001;14:144-52.

3 Société française de médecine d'urgence. Recommandations de la Société francophone de médecine d'urgence : infirmier organisateur de l'accueil. 2004. www.sfmur.org/upload/referentielsSFMU/ia2004.pdf

4 Société française de médecine d'urgence. Recommandations de la Société francophone de médecine d'urgence : l'organisation de l'aval des urgences : état des lieux et propositions. 2005. www.sfmur.org/upload/referentielsSFMU/Aval_SU_SFMU_mai_2005.pdf

5 Direction de la recherche, des études,

de l'évaluation et des statistiques.

Urgences : la moitié des patients restent moins de deux heures, hormis ceux maintenus en observation. 2014. drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er889.pdf

6 Riou B. Aux urgences, les couloirs de la honte. Tribune journal Libération [En ligne]. 2019 juin. Disponible sur : www.liberation.fr/debats/2019/06/30/aux-urgences-les-couloirs-de-la-honte_1737152

7 Samu urgences de France. Le livre blanc : organisation de la médecine d'urgence en France, un défi pour l'avenir. 2015. Disponible sur : www.samu-urgences-de-france.fr/medias/fiches/129/821/livre-blanc-sudf-151015.pdf

8 Samu urgences de France. No Bed Challenge. Disponible sur : nbc.samu-urgences-de-france.fr/classement/index/index

9 Cour des comptes. Rapport public annuel 2019 : les urgences hospitalières : des services toujours trop sollicités. Disponible sur : www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/08-urgences-hospitalieres-

Tome-2.pdf

10 Sendé J, Jbeili C, Schvahn S, et al. Facteurs de stress et conséquence du stress en médecine d'urgence : enquête nationale. Ann Fr Med Urgence 2012;2:224-31.

11 Riou B. Les urgences : une solution et non un problème. Ann Fr Med Urgence 2013;3:1-2.

12 Hospimedia. L'AP-HP amorce par Bicêtre le contrat régional « zéro brancard » aux urgences. 2019. Disponible sur : www.hospimedia.fr/actualite/articles/20191107-qualite-l-ap-hp-amorce-par-bicetre-le

13 Ministères des Solidarités et de la Santé. Pacte de refondation des urgences « parce que chacun détient sa part de la solution ». 2019. Disponible sur : solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/_urgences_dp_septembre_2019.pdf

14 Carron PN, Sarasin F. Médecine d'urgence : répondre à l'accélération du temps. Rev Med Suisse 2019;15:1363-4.

15 Berset C. Emergency care services:

trends, drivers and interventions to manage the femand. 2015. Disponible sur : www.oecdilibrary.org/docserver/5jrts344crnsen.pdf?expires=1574192443&id=id&accname=guest&checksum=0FA24ACEEC1CBFA0CF1C729C149395

16 Observatoire suisse de la santé. Obsan dossier 64 : le recours aux services d'urgence en Suisse. 2018. Disponible sur : www.obsan.admin.ch/fr/ou-va-t-en-cas-durgence

17 Büla C, Ruedin H Jaccard, Carron PN. Personnes âgées aux urgences : défis actuels et futurs. Rev Med Suisse 2012;8:1534-8.

18 Revello S. Un médecin sur dix jette l'éponge. Le Temps. 2016. Disponible sur : www.letemps.ch/suisse/un-medecin-dix-jette-leponge

19 Schmutz T, Carron PN, Exadktylos A, et al. Développement de la médecine d'urgence en Suisse : état des lieux et pré-occupations. Ann Fr Med Urgence 2020; epub ahead of print.

Primes: passer du traitement symptomatique au traitement étiologique!

Dr PHILIPPE EGGIMANN et Dr MICHEL MATTER

Rev Med Suisse 2020; 16: 2017

Les primes 2021 ne baisseront pas, mais on peut tout de même se réjouir que la dénonciation depuis 3 ans par les médecins romands du mécanisme de leur fixation ait fini par se frayer un chemin jusqu'à Berne. Encore faut-il vouloir s'attaquer aux racines du mal, et pas qu'à ses effets.

LE CONSEIL FÉDÉRAL A IDENTIFIÉ LES SYMPTÔMES...

Bonne nouvelle, le gouvernement reconnaît enfin que les réserves sont anormalement élevées. Alain Berset l'a dit et redit: le Conseil fédéral estime que l'équivalent de 4 mois de réserves (11 milliards) en mains des assureurs, «ça ne va pas», qui plus est pour une assurance sociale obligatoire, avec des primes dont les hausses annuelles sont deux fois plus élevées que celle des coûts. Personne ne croit que les coûts de la santé puissent augmenter de 33% d'une année à l'autre...

Le Conseil fédéral ambitionne prudemment de faire baisser les réserves à «2,5 ou 3 mois», un matelas toujours très confortable... Pourtant, la crise du coronavirus montre que le risque économique est plus à craindre du côté des prestataires ou des pouvoirs publics que des assureurs....

...ET SON INCAPACITÉ À LES TRAITER...

Seulement voilà, le Conseil fédéral semble désemparé. Il feint de découvrir que l'augmentation massive des réserves n'est plus seulement due à des primes fixées de manière pessimiste depuis l'introduction de la LAMal (avec la bénédiction de l'Office fédérale de la santé publique (OFSP), faut-il le rappeler), mais aussi aux gains boursiers des assureurs qui ont appris à faire fructifier les milliards qu'ils nous confisquent. Or, malgré, ou grâce, à la nouvelle Loi sur la surveillance de l'assurance maladie (LSAMal) de 2016, le Conseil fédéral ne dispose toujours pas du pouvoir de contraindre les assureurs à rendre l'argent accumulé.

Tentons de résumer la situation: lorsque

les assureurs gagnent en bourse avec l'argent des primes, ils conservent ces excédents et continuent à les faire fructifier... S'ils perdent en bourse, ils augmentent les primes pour reconstituer les réserves. Ceci n'est pas que de la théorie. Ce fut le cas au moins en 2016 pour les primes 2017 (+ 5,4%) avec un rattrapage de 600 millions évaporés sur les marchés, attesté par Pascal Strupler alors directeur de l'OFSP.¹ Un bel exemple de roue à cliquet qui ne fonctionne que dans un sens.

SANS Y CROIRE, LE GOUVERNEMENT PROPOSE UN TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE...

S'il voit la nécessité de faire baisser les réserves, le Conseil fédéral est impuissant à l'imposer par des primes plus basses, pourtant justifiées. La Loi l'interdit en effet en vertu du principe «les primes doivent couvrir les coûts projetés». Seule possibilité, tenter d'inciter via une modification de l'ordonnance sur la LSAMal en proposant de simplifier les conditions d'une rétrocession volontaire des assureurs...

Mis en consultation à mi-septembre, ce traitement paraît déjà voué à l'échec, tant le mal est profond et les enjeux financiers colossaux. Alain Berset ne s'en est d'ailleurs pas caché et a déjà évoqué envisager une modification de la loi. Mais pourquoi pas dès maintenant? On l'a vu plus incisif sur les interventions tarifaires!

COMME CELA NE RÉSOUDRA RIEN, IL FAUT UN TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE!

Quelque part dépassé par sa créature malade, le Conseil fédéral pose le diagnostic, mais perd du temps. En essayant de réduire les réserves, il se contente d'un traitement symptomatique, qui même si passagèrement efficace, doit dans tous les cas être complété par un traitement étiologique qui s'attaque à l'original du mal: la création de réserves excédentaires via des primes trop élevées!

Le seul traitement possible est un

changement rapide du mode de calcul. C'est ce qu'a proposé la Société médicale de la Suisse romande (SMSR) avec une solution simple, inspirée de l'existant qui fonctionne (2° pilier, impôts, etc.) et fidèle aux fondamentaux de la LAMal. Les primes obligatoires d'assurance maladie doivent couvrir les coûts de la santé, et rien d'autre.

À la place de primes définitives «pour l'année suivante», basées sur des prévisions erronées depuis 1996, des acomptes doivent être calculés sur l'évolution probable des coûts. Ensuite, en fonction des coûts réels établis a posteriori en toute transparence,² une rétrocession, ou une facturation complémentaire est effectuée. Ce système ne produira plus de réserves excédentaires de manière endémique. Il pourrait être utilement complété par l'introduction d'un «libre passage» pour les réserves.

Puisque la base légale actuelle se révèle une machine à fabriquer des réserves en faisant augmenter les primes indépendamment des coûts de la santé, la changer est désormais une évidence qui doit précéder les mesures mises en consultation pour stabiliser les coûts. C'est ensuite seulement qu'on pourra réaborder sereinement la question de leur pertinence. Il en va désormais de la confiance de la population dans notre système social et de la crédibilité du gouvernement et du Parlement à le garantir.

1 RTS, Infrarouge, 28.9.2016. (www.rts.ch/play/tv/infrarouge/video/primes-maladies-jusqua-quand-serons-nous-tendus?urn=urn:rts:video:8052680&startTime=348).

2 Motion 18.3432 & 183433 Faire établir des statistiques incontestées par un organisme indépendant. Un préalable indispensable au pilotage du système de santé adoptée par le CN le 14.03.2019 (www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20183432).

DR PHILIPPE EGGIMANN

Président de la Société vaudoise de médecine
Président de la Société médicale de la Suisse romande
Chemin de Mornex 38, 1002 Lausanne
philippe.eggimann@svmed.ch

DR MICHEL MATTER

Président de l'AMGe et vice-président de la FMH
Rue Micheli-du Crest 12, 1205 Genève
michel.matter@amge.ch

COVID: L'ALERTE LANCÉE À L'EXÉCUTIF PAR LE CONSEIL SCIENTIFIQUE FRANÇAIS

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

En France, le conseil scientifique Covid-19, composé de douze membres, est chargé d'éclairer la décision publique pour lutter contre l'épidémie causée par le SARS-CoV-2. Il est doublé d'un second conseil également composé de douze membres qui a été institué, à la demande du président de la République française, le 11 mars 2020. La première réunion informelle entre scientifiques avait eu lieu le 5 mars 2020 à l'Élysée, pour décider de la création de ce comité en dehors de toutes les institutions existantes.

Ce conseil scientifique se réunit très fréquemment, physiquement ou par téléphone, et ses avis sont publics et disponibles en ligne (du moins après feu vert du gouvernement). Officiellement «totale-ment indépendant», il peut être saisi par le ministère de la Santé, mais il peut également s'auto-saisir d'une question. Il s'appuie aussi sur des travaux, publiés ou non, de chercheurs étrangers, et peut également inviter des experts extérieurs. Il a émis des avis

(dont certains furent objet de controverses) à partir du 12 mars 2020. Le dernier date du 22 septembre. C'est une «note d'alerte» intitulée: «Un contrôle renforcé de l'épidémie pour "mieux vivre avec le virus"» que le gouvernement n'a rendu public que le 1^{er} octobre.¹

«C'est un horizon de long terme, bien loin de celui auquel les Français

pouvaient encore aspirer il y a quelques mois, que le conseil scientifique trace dans son nouvel avis, résume *Le Monde*.² Il dresse

un constat alarmant de la situation épidémique et souligne «l'urgence d'agir» pour en reprendre le contrôle. Les modélisations sur lesquelles il s'appuie anticipent – si rien n'était fait – un débordement des capacités hospitalières dans plusieurs régions dès le 1^{er} novembre, avec plusieurs milliers de décès à la clé.

On observe, une nouvelle fois, la complexité des rapports entre le scientifique et le politique, entre l'analyse du risque et sa gestion. «Le virus a

commencé à circuler chez les jeunes cet été mais, faute de mesures barrières suffisantes, on observe actuellement un phénomène de propagation à l'ensemble des groupes d'âge» constate le conseil scientifique, qui craint de voir les hôpitaux débordés d'ici «quelques semaines», avec, à la clé, une «augmentation de la mortalité

liée au Covid-19, mais aussi d'autres maladies suite à une désorganisation du système de soins».

Ce même

conseil rappelle

que l'immunité de la population française – aujourd'hui estimée entre 3 et 10% selon les régions – «ne permet pas d'envisager la circulation libre du virus». Une affirmation dont les fondements sont contestés par certains experts français. Toujours selon ce conseil, à la mi-septembre, le nombre de nouveaux cas quotidiens s'élevait, en France, à 25 000 avec un doublement des cas toutes les deux semaines.

La «situation semble moins préoccupante qu'en mars dernier» – avec 100 000 cas quotidiens et un doublement tous les trois jours –, mais «elle peut rapidement conduire, en l'absence de nouvelles interventions, à des situations critiques à court ou moyen terme dans certaines régions», avertissent les membres de cette institution. À l'adresse du gouvernement ils estiment «encore possible» de ralentir la circulation du virus – et, à ce titre, ils proposent quatre options possibles: s'en tenir aux mesures déjà prises, prendre «des mesures différenciées» en fonction des risques liés à l'âge et à l'état de santé, combiner «des mesures de portée limitée» – comme le télétravail – faisant appel à «l'adhésion volontaire», ou

prendre «des mesures fortes et plus contraignantes» – comme le couvre-feu.

Dans un second scénario, les «personnes à risques» – 22 millions de personnes au total en France – pourraient être amenées à restreindre (de façon volontaire ou contraignante) leurs activités sociales pour limiter leur exposition sans faire peser d'effort supplémentaire sur le reste de la population. «En mai, nous avions proposé, de maintenir une forme de confinement pour ces personnes-là. Cela avait été très mal vécu», rappelle Franck Chauvin, membre du conseil scientifique (par ailleurs président du Haut Conseil de la santé publique) cité par *Le Monde*. C'est toujours le cas aujourd'hui.

Le conseil reconnaît les «choix complexes et difficiles» requis par ces différentes stratégies mais encourage le pouvoir exécutif à se décider au plus vite – quand bien même «des mesures fortes et précoces peuvent être difficiles à accepter tant qu'il n'y a pas de crise visible. Inversement, s'il y a une nouvelle crise, ne pas avoir mis en place ces mesures serait sans doute reproché a posteriori». Une mise en garde qui, en France depuis les affaires du sang contaminé et la judiciarisation des affaires sanitaires, sonne aujourd'hui comme une alerte doublée d'une menace. Mais rien n'est simple dans un tel dossier. «Une évaluation rigoureuse des coûts et avantages des décisions à prendre reste difficile et n'est en tout état de cause pas disponible», observe ainsi le conseil. Ses membres rappellent aussi «la dimension éthique» de certains choix avec des conséquences sur «la mortalité directe ou indirecte induite à court, moyen ou long terme pour différentes catégories de la population». Dès lors sur quoi le pouvoir exécutif peut-il se fonder? Plusieurs modélisations donnent d'ores et déjà, selon le conseil, une idée de ce qui



© istockphoto/da-kuk

pourrait se passer selon que le taux de reproduction du virus reste stable, augmente ou diminue, et selon la proportion de malades hospitalisés transférés en réanimation (pour une durée moyenne de séjour de quatorze jours). Dans le scénario de référence où la dynamique de croissance des admissions reste inchangée, le conseil prévoit qu'au 1^{er} novembre, les besoins de lits de réanimation seront de 1650 lits en Auvergne-Rhône-Alpes, 2250 en Ile-de-France, 780 en Nouvelle-Aquitaine, 340 en Occitanie et 600 en Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Une version « pessimiste » fait valoir que jusqu'à 5620 lits de réanimation pourraient être occupés par des patients atteints du Covid dans ces régions au 1^{er} novembre. On se souvient, en France, que lors de la première vague épidémique, la barre des 7000 lits avait été franchie le 8 avril, dont près de 2700 en Ile-de-France – et ce au prix de la déprogrammation d'une grande partie des interventions chirurgicales. Selon les chiffres transmis par la Direction générale de la santé au *Monde*, 6000 lits de réanimation sont actuellement disponibles, avec la possibilité d'étendre cette capacité à 12 000.

Enfin, les modélisations du conseil anticipent à l'hôpital entre 3800 et 12 400 décès, sans tenir compte de la surmortalité qui pourrait survenir en cas de saturation des services hospitaliers ni de la mortalité dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Toutes ces données sont aujourd'hui connues du gouvernement français. C'est à lui, et à lui seul, qu'il revient désormais de trancher.

1 Conseil scientifique Covid-19. Un contrôle renforcé de l'épidémie pour « mieux vivre avec le virus ». 22 septembre 2020.

2 Heckeckweiller C. Covid-19: le conseil scientifique craint des hôpitaux débordés « d'ici à quelques semaines ». *Le Monde* du 2 octobre 2020.

SYMPOSIUM THORACIQUE ET PNEUMOLOGIQUE

Judi 5 novembre 2020 – 14h00 à 17h30
Auditoire Paternot – Espace AGORA – Lausanne

« BPCO : COMMENT RENOUER AVEC LE SOUFFLE ? »

Chères et Chers Collègues,

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) reste un défi majeur de santé. Selon l'OMS, plus que 250 millions de personnes en souffrent avec 3 millions de décès par année, entraînant 5 % de la mortalité globale. En Suisse, 300'000 à 400'000 personnes sont actuellement atteintes de BPCO. Ces chiffres impressionnants sont à la hausse dû à la prévalence croissante du tabagisme et le vieillissement de la population. Bien que la BPCO ne soit pas curable, une prise en charge appropriée soulage les symptômes, améliore la qualité de vie et diminue la mortalité. Au cours des dernières années, de nombreux outils se sont développés pour améliorer la prise en charge de personnes atteintes de BPCO, traiter certaines de leurs complications et dépister le cancer pulmonaire dans cette population à risque.

En 2020, notre symposium conjoint de pneumologie et chirurgie thoracique abordera les dernières nouveautés pour la prise en charge médicochirurgicale de la BPCO en abordant le dépistage du cancer pulmonaire.

Au vu de la situation actuelle, le masque est obligatoire en-dehors et à l'intérieur de l'auditoire durant toute la durée du Symposium. L'opportunité de pouvoir suivre la manifestation et d'interagir en ligne via le lien www.youtube.com/watch?v=0c3ws3UdXrQ vous est également offerte.

Nous nous réjouissons de vous accueillir le 5 novembre prochain !

PROGRAMME

14h00 **Bienvenue :** Prof. T. Krueger et Prof. C. von Garnier

1ère partie – 14:00 à 15:40: « BPCO : De l'inhalateur à la greffe pulmonaire »

Modérateurs : Dr W. Karenovics et Prof. P. Gasche-Soccal

14h05 Prise en charge médicale de la BPCO : bases et nouveautés: *Dr J. Plojoux*

Discussion 5 min.

14h20 Réhabilitation pulmonaire du patient BPCO: *Dre I. Frésard*

Discussion 5 min.

Réduction de volume pulmonaire : rôle de l'Emphysema Board

14h35 Pneumologie interventionnelle: *PD Dr A. Lovis*

14h45 Chirurgie: *PD Dr M. Gonzalez*

Discussion 10 min.

Quand plus rien ne va, peut-on considérer la transplantation ?

15h05 Aspects pneumologiques et résultats: *PD MER Dre A. Koutsokera*

15h15 Aspects chirurgicaux: *Prof. T. Krueger*

Discussion 10 min.

15h35 Pause

2ème partie – 16:00 à 18:00: « BPCO et cancer pulmonaire »

Modérateurs : Prof. J. D. Aubert et Prof. T. Krueger

16h00 BPCO et dépistage du cancer pulmonaire: Quoi de neuf après l'étude NELSON?

Aspects pneumologiques et radiologiques: *Prof. C. von Garnier, PD Dr C. Beigelman*

Discussion 5 min.

Prise en charge du cancer pulmonaire localisé en cas de fonctions pulmonaires marginales:

16h25 La radiothérapie: *Prof. E. Ozsahin*

16h35 La pneumologie interventionnelle: *Dre L. Noirez*

16h45 La chirurgie: *PD Dr J. Y. Perentes*

16h55 L'oncologie: *Dre H. Bouchaab*

Discussion 20 min.

17h25 **Mot de la fin** *PD Dr J. Y. Perentes et Prof. C. von Garnier*

Reconnu pour la formation continue par les organisations suivantes:

Société suisse de pneumologie: 4 crédits

Société suisse de chirurgie thoracique: 3 crédits

Société suisse d'oncologie médicale: 4 crédits

Société suisse de médecine interne générale: 4 crédits

Inscription gratuite: mandy.errera@chuv.ch

Que reste-t-il des corps?

Ce que nous montre cette pandémie, c'est l'absurdité du rêve d'un corps-machine, des délires transhumanistes, qui prétendent vouloir dépasser les faiblesses organiques, qui font de la perfection technologique le but heureux de l'histoire. Cette pandémie est une affaire de corps: toujours là, indépassés, et même plus présents que jamais. Corps comme champs de bataille du virus, corps qu'il s'agit de distancer, d'isoler, de masquer.

La pandémie les maltraite, ces corps, par ces situations très concrètes, très incarnées, que sont la maladie, la mort, mais aussi la pauvreté, la précarité. Et la désocialisation: jamais autant que ces jours le plaisir des relations et les liens charnels ne nous auront autant manqué et nous ne les aurons autant désirés. Nostalgie de rencontres, gestes, odeurs, contacts, spectacles, rites et fêtes. On nous annonçait l'idéal d'un monde virtuel, avec ses distractions infinies, ses stimulations captivant chaque seconde de nos vies, nous avons commencé à y entrer, à nous hybrider à ses logiques. Mais ce qui nous manque, soudain, ce qui se révèle comme étant essentiel, c'est les plus simples relations aux autres. Aux autres proches et à ceux rencontrés au hasard de la journée, avec qui nous communiquons par la multitude de «liens faibles» qui tissent la société. Tout cela se dissout désormais dans WhatsApp, le télétravail, les rencontres Zoom. Et nous découvrons qu'il n'y a rien de mieux que le rugueux et l'imprévu de la vie incarnée.

Mais voilà: c'est aussi dans le corps que se nouent les conflits liés à la réponse pandémique. L'humain charnel se trompe, se révolte, s'entête. Et surtout, après neuf mois de restrictions, se lasse, perd patience, refuse de croire encore à la science plutôt que de continuer dans la pénibilité du renoncement. C'est cet ensemble qui est en jeu dans cette pandémie. Nous n'agissons pas comme des robots, dont les corps ne seraient que des bugs résiduels du grand système technologique.

Si les gens sont fatigués et désespérés, c'est aussi parce qu'on leur a promis la maîtrise, la toute-puissance. Et que depuis des mois on leur demande d'obéir à des injonctions qu'ils croyaient réservées aux hors-la-loi. Ils ont le sentiment d'une tromperie. Et ils ont raison. Le récit de la modernité arrive au bout de ses promesses, sa fable managériale et son mantra de l'innovation sonnent comme des discours

creux. Face à un petit virus issu d'un environnement détraqué, il ne reste que la politique des corps.

L'inédit, dans cette pandémie, c'est la coïncidence entre le vieux et le moderne. Le vieux: comme au Moyen Âge, la réponse collective consiste à se confiner et se distancer. On a ajouté des masques (un peu) plus efficaces qu'à l'époque. Et le nouveau: quelques médicaments, et des soins spécifiques aident, mais pour le moment aux marges. Mais surtout un dispositif de contrôle sophistiqué: les tests, le traçage, les multiples mesures qui en découlent et surtout la surveillance de tout cela. Ce dispositif dépersonnalise les corps, les considérant comme de simples vecteurs d'infection. Certains crient à l'intrusion dans la vie privée. Et pourtant, le degré d'effraction est bien faible si on le compare à l'emprise sur nos intimités et la surveillance mise en place par les GAFAM dans une indifférence générale. Nous sommes déjà entrés dans des univers de solitude habitée de la seule présence algorithmique. Le capitalisme numérique débridé de l'époque agit partout, met à nu nos déplacements, nos paroles, nos sentiments, entre dans nos têtes, s'invite jusque dans nos chambres à coucher. Et tout cela avec comme but non pas le bien commun, mais d'influencer nos comportements, nos désirs, nos choix pour faire de nous des machines, des consommateurs finaux et décevrés. Ne faisons pas du contrôle le prétexte pour ne pas agir face à la pandémie. Face à la puissance panoptique des multinationales du numérique, la surveillance pandémique reste un aimable épiphénomène.

Afin de nous protéger, chacun et solidairement, nous nous distançons. Par souci des autres, nous créons une situation qui nous déshumanise. Il y a plus grave. Nous sommes obligés de regarder, impuissants, à quel point cela reconfigure la société, les aspects essentiels de son fonctionnement. La vie pandémique pousse à la consommation d'écrans, aux achats sur internet, à la consultation à distance, à la mort des commerces, l'extinction de la vie citadine et la disparition corps et âme des spectacles et d'une partie du monde culturel. Nos données, nos savoir-faire et nos destins sont abandonnés à des entreprises sans lois ni territoires, à la puissance inouïe.

Deux modalités d'existence relationnelle, donc, désormais. Avec nos corps, d'une part: dans le concret des activités, dans les rues, les magasins, les transports en commun, les cinémas, bars et restaurants, etc. Maintenant encore, il faut passer par là, par ce corps concret, pour

vivre, manger, respirer, pour se rencontrer, s'aimer, se reproduire, souffrir et finalement mourir.

Et puis il y a le virtuel, où nous avons appris à nous présenter autrement, parfois sous forme de différents avatars. Dans ce monde factice, nous nous contentons d'être populaires (nombre de likes) plutôt qu'aimés et de nous connecter plutôt que nous rencontrer. Avant la pandémie, ce monde nous attirait, nous lui abandonnions une partie de nos vies, sûrs qu'il s'agissait du progrès. Maintenant que la relation virtuelle s'impose par défaut et que nous sentons la morsure du manque des rencontres corporelles, nous apparaît le côté indépassable du monde réel. Ce que nous découvrons, plus précisément, c'est que nous ne sommes pas simplement à la recherche de liens avec les autres et avec l'environnement: nous leur sommes intimement liés par nos corps.

Complotistes et scientifiques sont des frères d'esprit. Les uns pensent que d'obscures manipulations organisent nos vies et régissent le vivant, les autres que c'est la science qui domine ou va dominer le monde. En miroir les uns des autres, ils considèrent l'humain comme un démiurge, capable de maîtriser les événements. Comme si, dès qu'il y a des humains et du vivant, ne surgissait pas toujours du contingent et de l'imprévu.

Le projet des Lumières, résumé par Descartes, était que l'homme se rende maître et possesseur de la nature. L'échec est patent. Maîtrise et possession ne sont pas les bonnes catégories. L'humain est un élément de la nature, un écosystème inclus dans d'autres écosystèmes.

Peut-être le bienfait de la pandémie est-il de nous réveiller du stupide et dystopique rêve d'un corps incorporel qui serait fabriqué, transparent, sans vie avec la prétention d'être mieux que la vie. Autrement dit, un corps mis en quarantaine du monde. Quel ennui !

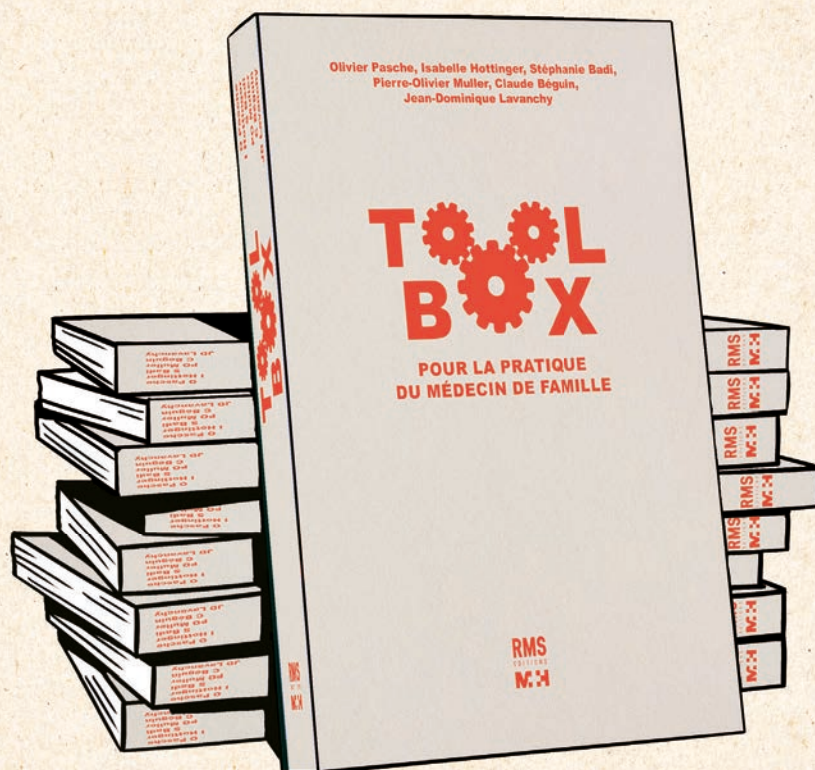
Bertrand Kiefer

TOOLBOX

POUR LA PRATIQUE
DU MÉDECIN DE FAMILLE

Olivier Pasche
Isabelle Hottinger
Stéphanie Badi
Pierre-Olivier Muller
Claude Béguin
Jean-Dominique Lavanchy

680 PAGES
FORMAT : 13.5 X 19.5 CM
ISBN : 9782880494339
2019



TOOLBOX

Olivier Pasche, Isabelle Hottinger,
Stéphanie Badi, Pierre-Olivier Muller,
Claude Béguin, Jean-Dominique Lavanchy

Composé de 22 chapitres denses, TOOLBOX fait suite au livre COMPAS et traite des thématiques indispensables à l'exercice de la médecine de famille.

Les sujets présentés sont orientés sur la pratique et couvrent toutes les parties du corps humain. Ils sont destinés à compléter l'enseignement par l'exemple donné par des praticiens expérimentés à un public ayant déjà de solides bases en médecine. Le lecteur y trouvera également des conseils dans le domaine administratif et tout un chapitre sur la communication en médecine de famille.

Ce recueil de cours richement illustré sera utile à tout médecin désireux de refaire ses gammes et de les compléter avec les aptitudes pratiques encore insuffisamment maîtrisées. Une de ses particularités originales est de fournir au médecin de famille des outils pour approfondir son appréciation des affections fonctionnelles, notamment au niveau musculo-squelettique.

COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **TOOLBOX**

CHF 64.- / 56 €

Frais de port offerts pour la Suisse.

Autres pays : 5 €

En ligne : boutique.revmed.ch

e-mail : livres@medhyg.ch

tél : +41 22 702 93 11, fax : +41 22 702 93 55

ou retourner ce coupon à :

Editions Médecine & Hygiène | CP 475 | 1225 Chêne-Bourg
Vous trouverez également cet ouvrage chez votre libraire.

Timbre/Nom et adresse

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

Date et signature

.....

Je désire une facture ☐

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

Carte N°

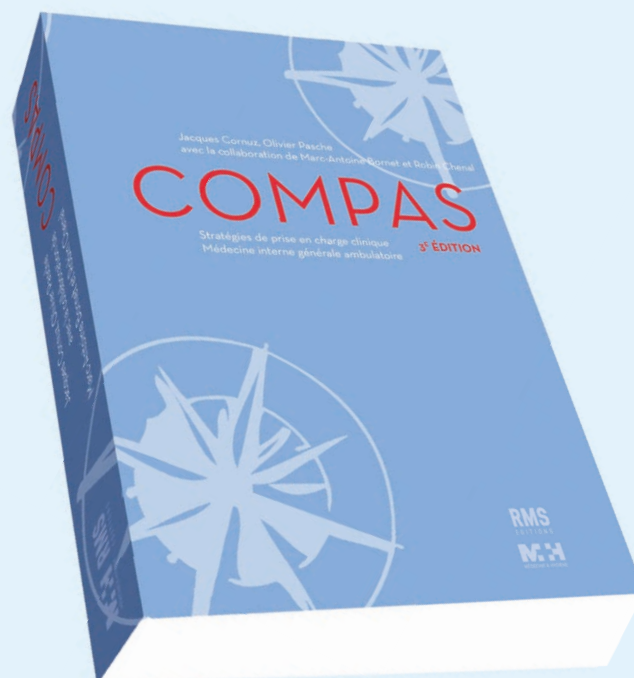
Date d'expiration:

.....

COMPAS

Stratégies de prise en charge clinique
Médecine interne générale ambulatoire

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



792 pages
Format: 13,5 x 19,5 cm
ISBN: 9782880494469
2019

3^e édition

COMPAS

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

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

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

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

COMMANDE

Je commande :
— ex. de **COMPAS 3^e édition**

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

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

Timbre/Nom et adresse

Date et signature

Je désire une facture ☐

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

Carte N°

Date d'expiration: