

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

25 novembre 2020

716

MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

MÉDICAMENTS: AMIS OU FAUX AMIS?

Dossier médical électronique:
aide à la prescription médicamenteuse

Lutte contre la surmédicalisation
à l'hôpital: neuroleptiques et état
confusionnel aigu

Le bon moment pour un médicament

Pharmacogénomique et aide à la
prescription médicamenteuse

Inhibiteurs de points de contrôle
immunitaire: effets indésirables
immunomédiés

Rhabdomyolyse

Patients Covid-19 aux soins intensifs

Médecine complémentaire
et intégrative en 2020

Volume 16, 2237-2312
ISSN 1660-9379



RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



Forxiga® est le **premier et l'unique** inhibiteur du SGLT2 autorisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.^{1,*}

NOUVELLE INDICATION
en plus du diabète de type 2.¹

SAUVONS PLUS QUE DES VIES

-26%
RRR

-4.9%
RRA

Décès cardiovasculaire
ou aggravation de l'IC^{1,§}

NST = 21
patients^{2,£}

Améliore les
symptômes et la
qualité de vie²



Forxiga® s'intègre parfaitement à tout protocole de traitement de l'insuffisance cardiaque¹

- ✓ Dose quotidienne unique (10 mg)
- ✓ Sans titration
- ✓ Profil de sécurité établi

Prescrivez Forxiga® le plus tôt possible comme nouveau traitement de référence.

*Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. (FEVG ≤40%, classe NYHA II-IV) en complément d'autres traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chez les patients adultes.¹ FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche. NYHA: New York Heart Association. §Une aggravation de l'IC est définie comme étant une hospitalisation ou une consultation d'urgence pour IC. RRR: réduction du risque relatif. RRA: réduction du risque absolu. IC: insuffisance cardiaque. NST: nombre de sujets à traiter. £Le NST pendant la durée de l'étude (période d'observation moyenne de 18.2 mois) était de 21.² **Références:** 1. Information professionnelle de Forxiga®, www.swissmedinfo.ch. Mise à jour de l'information: juillet 2020. 2. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. **Information professionnelle abrégée: Forxiga® C:** Dapagliflozine, comprimés pelliculés à 5 mg et à 10 mg; liste B. **I:** Forxiga® est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique chez les adultes (à partir de 18 ans) atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé: En monothérapie; En traitement adjuvant associé avec d'autres hypoglycémifiants; En traitement associé initial avec la metformine. Pour des informations sur les traitements combinés l'effet et les événements cardiovasculaires, voir sous www.swissmedinfo.ch. Traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤40%, classe NYHA II-IV) en complément d'autres traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chez les patients adultes. **P:** Traitement du diabète: Dose initiale 5 mg 1 x par jour, pouvant être augmentée ensuite à 10 mg 1 x par jour si le contrôle glycémique est insuffisant et que le traitement est bien toléré. Traitement de l'insuffisance cardiaque: 10 mg 1 x par jour. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **PR:** Non recommandé lors de: diabète sucré de type 1 ou acidocétose diabétique, intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. **IA:** La dapagliflozine peut renforcer l'effet diurétique des diurétiques. L'expérience chez les patients avec TFG <30 ml/min/1.73 m² est limitée. pas utiliser pour le traitement du diabète si le TFG est constamment <45 ml/min/1.73 m². **EI:** Très fréquent: hypoglycémie (lors d'utilisation avec SU ou insuline). Fréquent: vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, infections des voies urinaires, déplétion volémique, douleurs dorsales, polyurie, augmentation de l'hématocrite, dyslipidémie. Occasionnel, rare, très rare: voir sous www.swissmedinfo.ch ou AstraZeneca AG. Post-commercialisation: Acidocétose diabétique, gangrène de Fournier, sepsis urinaire, pyélonéphrite. **Mise à jour de l'information:** Juillet 2020. Plus d'informations: www.swissmedinfo.ch ou AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch

ÉDITORIAL

- 2239 Médicaments: amis ou faux amis?
G. Waeber et P. Vollenweider

MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

- 2242 Aide à la prescription médicamenteuse grâce au dossier médical électronique. *F. Bastardot, C. Galland-Decker, J.-B. Wasserfallen, O. Pignolet et M. Rochat*
- 2248 Comment lutter contre la surmédicalisation à l'hôpital ? Exemple des neuroleptiques dans l'état confusionnel aigu. *C. Bianchi, F. Blondet, O. Aebischer et M. Méan*
- 2254 Le bon moment pour un médicament: comment faire passer la pilule ? *C. Nachar, N. Perrottet et A. Garnier*
- 2259 Pharmacogénomique et aide à la prescription médicamenteuse. *E. Jaccard, C. Redin, F. Girardin, G. Waeber, J. Fellay et P. Vollenweider*
- 2264 Effets indésirables immunomédiés des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire: point de vue de l'interniste. *C. Cisarovsky, V. Kraege, M. Obeid et A. Garnier*
- 2272 Rhabdomyolyse: prise en charge médicale initiale. *A. Dall'Aglia, S. Kissling, P. Vollenweider et E. Jaccard*
- 2241 Résumés des articles
- 2279 QCM d'autoévaluation

COVID-19

- 2284 Traitement des patients souffrant de Covid-19 aux soins intensifs : l'expérience neuchâteloise. *M.-L. Haller, M.-E. Brunner et H. O. Zender*

MÉDECINE INTÉGRATIVE

- 2287 Éditorial. Médecine complémentaire et intégrative: que dire en 2020 ? *P.-Y. Rodondi et B. M. Huber*
- 2289 La pédiatrie intégrative fait partie intégrante des soins pédiatriques en Suisse. *B. M. Huber, P.-Y. Rodondi et J. Wildhaber*
- 2293 Médecine intégrative en oncologie pédiatrique. *M. Otth, J. Greiner-Lang et K. Scheinmann*
- 2297 Interventions basées sur la pleine conscience pour les enfants et les adolescents. *R. Hà-Vinh Leuchter, V. Siffredi, M. Magnus Smith, M. C. Liverani, A. Merglen et C. Borradori Tolsa*
- 2301 Stratégies de réduction de l'usage d'antibiotiques à l'aide de la médecine complémentaire et intégrative. *T. von Schoen-Angerer, E. M. Tierny, J. Wildhaber, P. Tarr et B. M. Huber*
- 2306 Douleurs chroniques en pédiatrie: une approche interprofessionnelle et intégrative. *M. Ogal, H. Seewald, U. Fuchs-Egli et A. Wörner*

ACTUALITÉ

- 2310 **Carte blanche.** Essoufflement. *D. Widmer*
- 2311 **Lu pour vous.** Programme intensif pour perdre du poids: efficace dans les populations défavorisées. *S. Leuzinger*

COVIDWATCH

- 2310 Traitement du Covid-19 par anticorps monoclonaux. *J.-F. Balavoine*
- 2311 Le Covid-19 sur le site revmed.ch

BLOC-NOTES

- 2312 Réalités souterraines. *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 éditée aussi
le site de santé grand public:
www.planetesante.ch

Condrosulf®

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



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

www.condrosulf.swiss



- Au moins 6 mois de thérapie selon la nouvelle information professionnelle.
- Thérapie médicamenteuse de 1ère ligne et de base dans l'algorithme 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 natriicus. 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



Articles publiés
sous la direction de

GÉRARD WAEBER

Chef du Département
de médecine,
CHUV, Lausanne

PETER VOLLENWEIDER

Chef du Service de
médecine interne,
Département de
médecine,
CHUV, Lausanne

Médicaments: amis ou faux amis?

Pr GÉRARD WAEBER et Pr PETER VOLLENWEIDER

Notre quotidien est marqué par une succession d'interventions thérapeutiques. Ces dernières sont évidemment très diverses: écoute, dialogue, actes chirurgicaux et prescriptions médicamenteuses. Ainsi, l'établissement d'une ordonnance est un acte très fréquent. Pourtant, ce dernier comporte des risques potentiels. Même si nous y sommes attentifs, de nombreux effets indésirables sont imprédictibles. Le médicament reste toutefois un allié, ne l'oublions pas. Il sauve des vies.

Tant de lignes ont été écrites sur la gestion de la prescription médicamenteuse, le monitoring, la pharmacogénétique et la médecine de précision. À cet égard, nous avons souhaité dans ce numéro de la *Revue Médicale Suisse* partager un éclairage actuel sur quelques enjeux de la prescription médicamenteuse.

La prescription liée au dossier médical électronique est désormais requise dans la majorité des établissements hospitaliers du monde. Les preuves du bénéfice d'une prescription informatisée sont indiscutables. Elle permet notamment une réduction des erreurs de prescription, la détection d'interactions potentiellement délétères et conduit à une diminution de la mortalité. La prescription informatisée est donc nécessaire, mais la documentation et la gestion d'une importante quantité d'informations présentes dans le dossier informatique peuvent avoir un impact délétère sur le travail du prescripteur. Nous avons documenté ce phénomène par deux études,^{1,2} qui ont mesuré le temps passé à des tâches administratives incluant la documentation du dossier électronique par des médecins assistant-e-s en clinique hospitalière. Même s'il comporte des tâches importantes pour la prise en charge des patient-e-s, la durée de ce temps est probablement excessif. Partant de ce constat, nous avons instauré un nombre

important de nouvelles mesures dans le Service de médecine au CHUV. Quelques années plus tard, le constat peut être résumé par ces quelques lignes: le travail des médecins assistant-e-s est lié à moins d'heures supplémentaires... mais malheureusement, la durée du temps administratif semble ne pas avoir diminué. Force est de constater que la gestion des changements d'organisation du travail en milieu hospitalier est définitivement complexe !

Dans ce numéro, Bastardot et coll. nous éclairent sur l'avenir et les enjeux de la prescription informatisée. L'aide à la prescription informatisée peut être très performante. Couplée à des recommandations institutionnelles de pratique clinique pour des pathologies diverses, comme l'embolie pulmonaire, la pneumonie acquise à domicile, l'insuffisance cardiaque, elle peut suggérer au prescripteur des thérapies basées sur les

preuves ou de réévaluer la poursuite ou non d'une prescription de médicaments, tel un antibiotique au moment opportun. Méan et coll. donnent un exemple éloquent du bénéfice de l'utilisation de ces recommandations de pratique clinique couplées à la prescription informatisée. En lien avec les recommandations de «smarter medicine», qui incitent à réduire l'utilisation des neuroleptiques lors d'états confusionnels aigus, ils ont démontré qu'un soutien informatique permet de réduire l'utilisation de ces médicaments.

La place de la chronopharmacologie (Nachar, et coll.) et la pharmacogénétique (Jaccard, et coll.) sont aussi abordées. Il existe une variabilité interindividuelle de réponse à la prise de médicaments qui est indiscutablement liée à des caractéristiques individuelles (génomiques, épigénétiques, métaboliques, etc.). L'intégration des données de variations entre individus, par exemple au niveau des profils

**MALHEUREUSE-
MENT, LA DURÉE
DU TEMPS
ADMINISTRATIF
SEMBLE NE PAS
AVOIR DIMINUÉ**

Bibliographie

1

Wenger N, Méan M, Castioni J, et al. Allocation of internal medicine resident time in a swiss hospital: a time and motion study of day and evening shifts. *Ann Intern Med* 2017;166:579-86.

2

Méan M, Garnier A, Wenger N, et al. Computer usage and task-switching during resident's working day: Disruptive or not? *PLoS One* 2017;12:e0172878.

génétiques impactant le métabolisme des médicaments, sera un enjeu important à l'avenir, y compris pour la formation des médecins. La complexité d'une analyse génomique doit être abordée sans oublier l'impact de la chronopharmacologie, à savoir le temps opportun d'administration d'un médicament pour assurer une efficacité adéquate.

Si de nombreux effets indésirables sont connus pour des médicaments que l'on utilise quotidiennement, l'utilisation exponentielle des

immunothérapies en oncologie est accompagnée d'effets indésirables nouveaux et inattendus que l'interniste se doit de connaître. Cisarosky et coll. décrivent dans ce numéro quelques-uns des effets indésirables les plus fréquents. Cet article illustre parfaitement les risques et avantages de l'administration de ces molécules et plus généralement de l'ensemble des molécules que nous prescrivons: les médicaments sauvent indiscutablement des vies, mais peuvent parfois aussi rendre très malade!

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 2248-52

Comment lutter contre la surmédicalisation à l'hôpital? Exemple des neuroleptiques dans l'état confusionnel aigu

C. Bianchi, F. Blondet, O. Aebischer et M. Méan

Depuis 2014, la campagne Smarter Medicine a établi des recommandations, afin de cibler des thérapies ou des examens considérés comme futiles ou représentant un risque plus grand que le bénéfice apporté au patient. In fine, cette initiative vise à développer, diffuser et implémenter des programmes d'éducation permettant une amélioration de la qualité des soins. La littérature montre un impact positif de cette initiative sur les pratiques cliniques. C'est pourquoi, dans notre service de médecine interne, nous avons développé un certain nombre de recommandations basées sur cette initiative. Cet article décrit une intervention multimodale et interprofessionnelle visant à diminuer la prescription des neuroleptiques lors d'états confusionnels aigus et son impact sur les pratiques.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2254-8

Le bon moment pour un médicament: comment faire passer la pilule?

C. Nachar, N. Perrottet et A. Garnier

Comment améliorer l'efficacité d'un traitement en modulant l'horaire de prise? Différentes données montrent que le moment d'administration préférentiel dépend en partie des rythmes biologiques. En tenir compte peut améliorer l'efficacité ou diminuer les effets indésirables. La nourriture joue également un rôle. Cependant, pour la plupart des médicaments, fixer un horaire trop strict par rapport aux repas n'apporte rien cliniquement et entraîne une «fatigue thérapeutique». Pour garantir l'efficacité, la tolérance et l'économie d'un traitement, il est plus important d'interroger les patients sur leurs habitudes et de définir avec eux le bon moment de prise.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2272-8

Rhabdomyolyse: prise en charge médicale initiale

A. Dall'Aglia, S. Kissling, P. Vollenweider et E. Jaccard

La rhabdomyolyse, définie comme étant les conséquences de la destruction du muscle strié, se caractérise par l'association de myalgies, d'un myo-œdème éventuellement douloureux et d'une faiblesse musculaire. Parmi les étiologies fréquentes, on peut citer l'effort, les causes toxiques (alcool et médicament) et traumatiques. Elle résulte d'un épuisement de l'adénosine triphosphate du myocyte, menant à une augmentation du calcium intracellulaire et à sa destruction. Le diagnostic repose sur le dosage de la créatine kinase (CK). Le spectre de la rhabdomyolyse englobe une élévation asymptomatique des CK, mais aussi des complications redoutables telles qu'une insuffisance rénale aiguë sévère ou des troubles électrolytiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le traitement est centré sur la prévention et la prise en charge de ces complications.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2242-7

Aide à la prescription médicamenteuse grâce au dossier médical électronique

F. Bastardot, C. Galland-Decker, J.-B. Wasserfallen, O. Pignolet et M. Rochat

La prescription médicamenteuse représente une fonction clé au sein du dossier médical électronique. L'aide à la prescription médicamenteuse, qui peut prendre différentes formes (alertes, sets d'ordres), a le potentiel d'améliorer la qualité, la sécurité et l'économie des soins. Cependant, son développement, son implémentation dans les services cliniques et sa maintenance représentent des défis majeurs. Nous passons en revue ici les principes de l'aide à la prescription médicamenteuse, l'expérience acquise au CHUV ces dernières années, avant d'exposer les perspectives et défis dans ce domaine.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2259-63

Pharmacogénomique et aide à la prescription médicamenteuse

E. Jaccard, C. Redin, F. Girardin, G. Waeber, J. Fellay et P. Vollenweider

Suite aux progrès de la pharmacogénomique (PGx), le paradigme qui veut qu'une dose unique d'un médicament soit extrapolée à l'ensemble d'une population est appelé à évoluer. Une personnalisation de la prescription médicamenteuse en fonction de déterminants génomiques individuels permettrait d'augmenter l'efficacité et la tolérance aux traitements. En Suisse, tout médecin peut réaliser des tests PGx validés pour cinq médicaments actionnables qui sont: l'abacavir, la carbamazépine, les thiopurines (azathioprine), les fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capécitabine) et l'irinotécane. Une telle approche présuppose que les données PGx soient partagées avec des cliniciens formés et que des outils d'aide à la prescription puissent les orienter.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2264-70

Effets indésirables immunomédiés des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire: point de vue de l'interniste

C. Cisarovsky, V. Kraege, M. Obeid et A. Garnier

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) ont radicalement changé la prise en charge oncologique en améliorant significativement le pronostic ainsi que la survie de nombreux patients, même à un stade avancé ou métastatique. Une partie des patients traités peuvent développer des effets indésirables immunomédiés avec un spectre de toxicités pouvant atteindre tous les organes, de façon isolée ou simultanée, avec une sévérité et une chronologie variables en fonction du traitement utilisé et des caractéristiques de chaque patient. Nous proposons ici la conduite à tenir du médecin interniste, généraliste ou urgentiste devant les toxicités digestives, cardiaques et pulmonaires.

Aide à la prescription médicamenteuse grâce au dossier médical électronique

Dr FRANÇOIS BASTARDOT^{a,b,d}, Dre CORALIE GALLAND-DECKER^{a,b}, Pr JEAN-BLAISE WASSERFALLEN^b,
OLIVIER PIGNOLET^c et Dre MATHILDE ROCHAT^{a,b}

Rev Med Suisse 2020; 16: 2242-7

La prescription médicamenteuse représente une fonction clé au sein du dossier médical électronique. L'aide à la prescription médicamenteuse, qui peut prendre différentes formes (alertes, sets d'ordres), a le potentiel d'améliorer la qualité, la sécurité et l'économicité des soins. Cependant, son développement, son implémentation dans les services cliniques et sa maintenance représentent des défis majeurs. Nous passons en revue ici les principes de l'aide à la prescription médicamenteuse, l'expérience acquise au CHUV ces dernières années, avant d'exposer les perspectives et défis dans ce domaine.

Computerized clinical decision support for medication in the electronic health record

Medication prescribing is a critical feature in the electronic health record (EHR). Computerized Clinical Decision Support (CCDS) for medication prescribing has the potential to improve quality of care, patient safety and reduce cost. However, its development, implementation, and maintenance in the clinical environment, are major challenges. We describe the basics of the CCDS in medication prescribing, the acquired experience of the last years at the Lausanne University Hospital (CHUV), and we expose the perspectives and future challenges in this domain.

INTRODUCTION

L'accélération de la digitalisation des systèmes de santé en Suisse au cours des dix dernières années a permis le déploiement à large échelle de nouveaux outils technologiques visant à améliorer la sécurité et l'efficacité des soins. Dans le secteur hospitalier en particulier, le dossier médical électronique et la prescription médicamenteuse connectée sont des outils devenus incontournables à la pratique clinique quotidienne. Mais la prescription de médicaments est un acte à haut risque: environ 8% des patients connaissent une erreur de prescription durant le séjour hospitalier en Suisse.¹ Son informatisation relève d'un véritable défi, en particulier lorsqu'il s'agit d'intégrer l'ensemble des acteurs autour du médicament, et de maîtriser l'ensemble de l'information nécessaire à la prescription, sans fatiguer le médecin par des alertes inutiles, ni rendre son travail encore plus complexe.

La plus-value de la prescription électronique est largement reconnue dans la littérature et se fonde, essentiellement, sur les éléments suivants: elle permet la saisie structurée des ordres médicaux, résolvant les problèmes de lisibilité, de prescriptions incomplètes ou incorrectes.² Elle permet la traçabilité complète de la chaîne de prescription; elle facilite l'intégration de blocs de prescriptions en adéquation avec les recommandations de pratique clinique, comme des ordres médicamenteux, de laboratoire, de physiothérapie, ou des surveillances spécifiques; enfin, l'outil de prescription devient une aide à la décision clinique, lorsque, par exemple, il permet l'intégration en temps réel des données cliniques, biologiques, et thérapeutiques du patient.³

Même si les bénéfices de la prescription électronique ont été démontrés en termes de réduction d'événements médicamenteux indésirables,⁴ de meilleure adhérence aux guidelines,⁵ de meilleur rapport coût-efficacité,⁶ et de réductions de mortalité et de la durée de séjour,⁷ son utilisation n'est pas sans risque. La prescription électronique peut engendrer de nouveaux types d'erreurs, causées par une mauvaise utilisation de l'outil, des dysfonctions techniques, ou par des changements organisationnels non anticipés.⁸ Par exemple, un grand centre pédiatrique nord-américain a vu son taux de mortalité augmenter significativement à la suite de l'implémentation du nouvel outil de prescription électronique. Celui-ci a eu pour conséquence de diminuer la communication orale entre les médecins et l'équipe infirmière relative à l'administration urgente de médicaments, engendrant ainsi un retard. Dans un autre domaine, la fatigue induite par la répétition d'alertes peu pertinentes pour le médecin (surcharge d'information) représente un risque pour la sécurité du patient, en occultant les alertes critiques au moment de la prescription.⁹

De manière générale, le coût élevé des technologies de l'information et leur effet potentiellement disruptif sur le terrain font de l'implémentation de ces nouveaux outils un véritable challenge pour les institutions de santé. De nombreuses recommandations de bonnes pratiques ont été publiées au cours des dernières décennies, mettant en évidence les éléments clés favorisant une intégration harmonieuse, efficace et sûre des outils informatiques. Un exemple est illustré dans le **tableau 1**. En sus de considérations purement techniques, la prise en compte de facteurs sociaux et organisationnels, tels que les fonctions et interactions des différents utilisateurs, de leurs besoins, et l'intégration des processus locaux et des politiques institutionnelles jouent un rôle déterminant pour une implémentation réussie.^{10,11} À ce titre, l'implication de cliniciens dans les processus décisionnels et de gouvernance des systèmes d'information est un facteur déterminant

^aService de médecine interne, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne,

^bDirection médicale, CHUV, 1011 Lausanne, ^cDirection des systèmes d'information, CHUV, 1011 Lausanne, ^dBrigham and Women's Hospital, Division of General Internal Medicine and Primary Care, Harvard Medical School, 75 Francis St, Boston, MA 02115, États-Unis
francois.bastardot@chuv.ch | coralie.galland@chuv.ch
jean-blaise.wasserfallen@chuv.ch | olivier.pignolet@chuv.ch
mathilde.rochat@chuv.ch

DAFALGAN®
PARACÉTAMOL

DAFALGAN® ENFANTS

Contre les douleurs et la fièvre



DAFALGAN® (Paracétamol). **C:** Comprimés effervescents (CE), comprimés pelliculés (CP), sirop pour enfants (SPE), poudre (P), suppositoires (SUP), comprimés (COMP). Cat. Swissmedic B: CP*/CE* de 1 g et COMP* de 500 mg 100 unités; Cat. Swissmedic D: COMP*/CE* de 500 mg, SPE* de 30 mg/ml, P* de 250 mg, SUP* de 80/150/300/600 mg. **I:** Douleurs faibles à modérées, fièvre; DAFALGAN® 1g: plus douleurs arthrosiques. **P:** CP/CE de 1g: pour > 50 kg de poids corporel (PC) (> 15 ans/adultes), utiliser au max. dose unique (DU) de 1 g et administrer une dose maximale quotidienne de 4 g et max. DU 1 g par administration. L'intervalle min. entre les DU est de 4 à 8 h, en cas de SUP, de 6 à 8 h. Chez les enfants (< 12 ans): la dose doit être déterminée en fonction du poids corporel. La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 75 mg/kg de PC chez les patients pédiatriques. L'intervalle min. entre les doses unitaires est de 6 à 8 h chez les enfants. La dose maximale quotidienne et la DU recommandée sont indiquées dans l'information professionnelle. Troubles de la fonction hépatique/rénale: instructions posologiques particulières, voir information professionnelle. **CI:** Hypersensibilité au paracétamol, aux substances apparentées (p. ex. propacétamol) et aux excipients; troubles fonctionnels hépatiques graves (cirrhose hépatique et ascites)/hépatite aiguë ou maladie hépatique décompensée active et hyperbilirubinémie constitutionnelle héréditaire (maladie de Gilbert). **PE:** Insuffisance rénale et/ou hépatique; déficit en G6PD; utilisation simultanée de médicaments potentiellement hépatotoxiques ou inducteurs d'enzymes hépatiques; anorexie; malnutrition; septicémie; déshydratation; hypovolémie; surconsommation d'alcool; administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline. Le paracétamol peut entraîner des réactions cutanées graves comme PEAG, SJS et NET. En cas de surdosage, très graves lésions hépatiques possibles. Les CE (1 g)/P contiennent de l'aspartame, et ne doivent pas être pris en cas de phénylcétonurie. Les CE (500 mg et 1 g)/P contiennent du sorbitol, et ne doivent pas être pris en cas d'intolérance au fructose. **Ei:** Réactions cutanées occasionnelles, rares: thrombopénie, leucopénie, anémie, anaphylaxie et asthme analgésique. En cas de surdosage, une néphrotoxicité, une nécrose hépatique peuvent survenir. Expériences post-commercialisation: pancréatite, hépatite fulminante, nécrose hépatique, défaillance hépatique, PEAG, NET et SJS. **IA:** Inducteurs d'enzymes: phénytoïne; alcool; agents qui ralentissent ou accélèrent l'évacuation gastrique; chloramphénicol; salicylamide; chlorzoxazone; zidovudine; probénécide; cholestyramine; anticoagulants et flucloxacilline. **GA:** L'utilisation de DAFALGAN® durant la grossesse et l'allaitement se fera avec prudence. **Surdosage:** En cas de surdosage, une prise en charge médicale est indispensable dans les plus brefs délais. **PR:** CP de 1g: 16, 40, 100; CE de 1g: 20; CE de 500 mg: 16; COMP de 500 mg: 16, 100; SPE: 1 flacon de 90 ml; P de 250 mg: 12 sachets; SUP de 80/150/300/600 mg: 10.

* Remboursé par les caisses-maladie

Mise à jour de l'information: Février 2019. Vous trouverez l'information professionnelle complète sur: www.swissmedicinfo.ch
Bibliographie disponible sur demande: Bristol Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen.

TABLEAU 1 Guide pratique pour le succès d'un outil informatique

Les dix commandements selon D.W. Bates.

Concept	Description	Comment faire: quelques exemples pratiques
1 «Speed is everything»	La vitesse à laquelle un utilisateur obtient l'information souhaitée ou réalise une tâche, compte tenu par exemple du temps d'affichage, de chargement, ou du nombre d'étapes nécessaires, est un élément déterminant pour la satisfaction de l'utilisateur	Éviter de devoir ouvrir plusieurs fenêtres pour réaliser une tâche comme celle de prescrire un médicament. Cela ralentit significativement le temps de prescription et impacte négativement la perception de l'utilité de l'outil
2 «Anticipate needs and deliver in real time»	L'information présentée au clinicien est particulièrement utile si elle répond à ses besoins à un moment pertinent de la prise en charge clinique. Idéalement, un système devrait pouvoir détecter les données utiles très précocement et ainsi anticiper le besoin encore «latent» de l'utilisateur	Par exemple, développer un système capable de détecter un changement dynamique et significatif de la fonction rénale et d'informer le clinicien de la nécessité d'adaptation de certains traitements
3 «Fit into the user's workflow»	Le succès d'une alerte ou le niveau d'adoption d'une recommandation clinique dépendent de leur bonne intégration à la pratique clinique	Faire apparaître une recommandation concernant, par exemple, une antibiothérapie au moment de sa prescription aura plus d'impact sur le comportement du prescripteur qu'un simple lien renvoyant vers un document
4 «Little things can make a big difference»	L'ergonomie d'un outil informatique joue un rôle déterminant pour son adoption par l'utilisateur final. Celle-ci peut être significativement améliorée par des changements souvent mineurs de l'outil	Adapter le mode de documentation au besoin du clinicien et trouver le juste équilibre entre la saisie de données structurées et la saisie de texte libre. Par exemple, il est plus agréable de documenter un examen clinique en texte libre plutôt qu'à travers de cases à cocher ou de menus déroulants. En contrepartie, les possibilités de réutilisation de données structurées sont nettement plus élevées, et permettent par exemple, de lier un diagnostic structuré à une recommandation clinique spécifique
5 «Recognize that physicians will strongly resist stopping»	La conduite d'un changement doit souvent s'appuyer sur différentes mesures d'accompagnement, à la fois techniques, humaines et organisationnelles. La seule contrainte technique visant à un changement de comportement des utilisateurs est souvent un échec, d'autant plus si le changement contrarie des habitudes cliniques de longue date	Accompagner le déploiement d'une alerte signifiant la prescription d'un examen de laboratoire redondant par des formations ciblées sur les risques et les coûts liés à la surprescription
6 «Changing direction is easier than stopping»	Les outils informatiques peuvent être, dans certaines conditions, de puissants vecteurs de changement visant une meilleure efficacité ou sécurité des soins. En particulier pour les processus où l'utilisateur est plus réceptif à une guidance par l'outil, tel que le dosage ou le choix de la voie d'administration d'un médicament	Lorsque des recommandations existent, prédéfinir des ordres médicamenteux en adéquation avec celles-ci, avec par exemple les bons dosage, fréquence, et voie d'administration
7 «Simple interventions work best»	Pour être réussie, la digitalisation de recommandations cliniques et leur intégration au dossier électronique passent souvent par un processus de simplification. En effet, la présentation de l'information à l'utilisateur doit respecter des critères d'ergonomie sous peine d'être ignorée	Un texte affiché à l'écran, par exemple dans le cas d'une recommandation de pratique clinique, doit pouvoir être visualisé sur un seul écran, donner une information concise et suffisante
8 «Ask for additional information only when you really need it»	L'utilité des outils d'aide à la décision dépend en partie de leur capacité à extraire les données nécessaires de manière automatisée. Le recours à la saisie de données additionnelles par le clinicien impacte négativement leur utilisation et chances de succès	Intégrer à la routine de la prise en charge la saisie de données courantes. Par exemple, le poids du patient est utilisé dans de nombreuses applications d'aide à la décision telles que le calcul de la fonction rénale ou l'adaptation d'un dosage de médicament
9 «Monitor impact, get feedback, and respond»	Le suivi des impacts, le retour critique des utilisateurs, et la réactivité du système à s'adapter à leurs besoins sont autant d'éléments décisifs pour le succès de l'implémentation d'un nouvel outil	L'analyse du comportement des utilisateurs face à une alerte permet, par exemple, d'identifier qu'elle est systématiquement ignorée. Ainsi, son contenu, sa forme, et sa pertinence doivent être réévalués
10 «Manage and maintain your knowledge-based systems»	Le contenu de l'information fournie par les outils d'aide à la décision doit être périodiquement évalué afin de garantir sa pertinence face à l'évolution des connaissances médicales	Organiser la gestion des contenus de protocoles informatisés, par exemple en nommant de manière proportionnée des personnes responsables de leur mise à jour régulière

(Adapté de réf. 10).

de succès.¹¹ L'analyse de l'expérience de l'implémentation de la prescription connectée au CHUV à Lausanne permet d'illustrer ces propos à l'échelle régionale.

L'EXPÉRIENCE LAUSANNOISE

En 2016, plusieurs médecins ont été recrutés pour participer au déploiement du module de prescription du dossier patient informatisé du logiciel Soarian initialement introduit en 2010

pour la partie documentation. Le mode de prescription dans les services cliniques était alors très hétéroclite: parfois au format papier, parfois électronique, voire une combinaison des deux. Le défi d'acceptation et d'intégration de ce nouveau module était alors d'autant plus grand. Les médecins dédiés au projet ont été impliqués dans toutes les étapes du cycle de vie de l'outil de prescription: son développement et sa validation, la formation des utilisateurs, son implémentation, le support terrain, son amélioration continue et sa maintenance. La double fonction des médecins engagés, à la fois cliniciens

et spécialistes en informatique médicale, aux côtés d'une équipe infirmière, a permis de prendre en compte les spécificités de chaque service, et d'y répondre adéquatement, en bénéficiant de la reconnaissance des pairs durant l'implémentation de l'outil.

Développement et validation

Le module de prescription a été adapté aux pratiques locales. Cette première étape a nécessité une étroite collaboration entre médecins et infirmiers informaticiens et l'équipe informatique, avant même le déploiement proprement dit. L'analyse approfondie des pratiques et des processus cliniques a été décisive dans la réussite de cette phase.

À titre d'exemple, les protocoles Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) suivis dans les services de chirurgie ont nécessité un important travail de révision et d'informatisation avant de pouvoir être implémentés. Les protocoles de chimiothérapie constituent un second exemple; en plus de l'aspect sécuritaire, la diversité des processus dans les services, et l'implication de différents acteurs (oncologues, médecins d'autres spécialités, soignants, pharmaciens) ont rendu ce projet particulièrement complexe.

Déploiement séquentiel de l'outil dans l'institution

Après une phase pilote, le déploiement de la prescription connectée dans l'ensemble des unités d'hospitalisation s'est étendu sur 3 ans. Ce processus séquentiel a permis d'adapter l'outil et les pratiques de ces unités. Plus de 2000 collaborateurs, médecins et soignants, ont été formés à l'utilisation de l'outil de prescription pendant cette période, au fur et à

mesure des déploiements. De plus, un support aux utilisateurs a été assuré en permanence lors des déploiements, et a permis de tenir compte des besoins de modifications de l'outil. L'implication de pairs dans toutes les étapes d'implémentation du module de prescription a permis de diminuer la résistance au changement et a eu un impact positif sur l'utilisation du système par les médecins praticiens.

Valeur ajoutée de l'outil informatique

L'implémentation du module de prescription a permis de proposer de nouveaux outils amenant une valeur ajoutée aux médecins. Le premier exemple concerne l'informatisation des recommandations de pratique clinique utilisées dans le Service de médecine interne (lire l'article de Bianchi et coll. dans ce numéro). La saisie des différents ordres pouvant être fastidieuse, nous avons créé une liste d'ordres par recommandation répertoriant les différentes instructions et prescriptions en y associant des indications, ainsi qu'un lien direct vers la recommandation complète qui reste consultable à tout moment (**figure 1**).

Le deuxième exemple concerne une aide à la réévaluation systématique de l'antibiothérapie parentérale à 2 et 5 jours de son introduction conformément aux bonnes pratiques; un rappel invite le médecin prescripteur à réévaluer sa prescription (**figure 2**). Cette alerte apparaît dans la liste des ordres en cours; elle est supprimée lorsque la prescription est annulée ou renouvelée.

Enfin, la crise du Covid-19 a rappelé l'importance d'une collaboration étroite entre cliniciens experts du système d'information et l'équipe informatique. Alors que les protocoles de

FIG 1

Recommandation pour la pratique clinique: la pneumonie communautaire

Capture d'écran de la recommandation pour la pratique clinique «Pneumonie communautaire» dans le logiciel Soarian, avec l'aimable autorisation de Cerner. FC: fréquence cardiaque; FR: fréquence respiratoire; EF: état fébrile; HD: hémodynamique.

<input checked="" type="checkbox"/>	Pneumonie communautaire (admission < 48 h)
Lien vers fichier TRIBU	
<input checked="" type="checkbox"/>	Ordre médical de soins
<input checked="" type="checkbox"/>	Ordre médical de soins (TA, FC, FR, saturation, température 3x/j)
<input checked="" type="checkbox"/>	Ordre médical de soins (Mobilisation au fauteuil et/ou marche 3x/j dès J1, avec repas à table 3x/j)
<input checked="" type="checkbox"/>	Ordre médical de soins (Régime...)
<input checked="" type="checkbox"/>	Physiothérapie
	Physio respiratoire spécifique si pneumonie sévère, insuffisance respiratoire sévère (pathologie pulmonaire chronique ou neuromusculaire), encombrement important, toux inefficace
<input checked="" type="checkbox"/>	Physio - soins Tous les jours
<input type="checkbox"/>	Radiologie
<input type="checkbox"/>	Laboratoires
<input checked="" type="checkbox"/>	Médicaments
Si allergie à la pénicilline : consulter le guide antibiothérapie	
Patient immunocompromis avec superviseur ± infectiologue	
Patient immunocompétent :	
<input checked="" type="checkbox"/>	Pneumonie communautaire non sévère
Absence de risque de Pseudomonas (Ceftriaxone OU Co-amoxicilline)	
<input checked="" type="checkbox"/>	CEFTRIAXONE fio sec 1 g-1 g IV NaCl 0,9 % 100 ml 1x/j-p
<input type="checkbox"/>	CO-AMOXI fio sec 1200 mg-1200 mg IV NaCl 0,9 % 100 ml 3x/j-p
<input type="checkbox"/>	CO-AMOXI cpr 1000 mg-1000 mg PO 3x/j-p
Si risque de Pseudomonas	
<input type="checkbox"/>	CEFEPIME fio sec 2 g-2 g IV NaCl 0,9 % 100 ml 2x/j-p
<input type="checkbox"/>	PIPERACILLINE/TAZOBACTAM fio sec 4,5 g-4500 mg IV 3x/j-p
<input type="checkbox"/>	PIPERAZILLIN/TAZOBACTAM fio sec 2,25 g-2,25 g IV NaCl 3x/j-p
Si suspicion de Legionella ou Mycoplasma pn. Ajouter :	
<input type="checkbox"/>	CLARITHROMYCINE cpr 500 mg-500 mg PO 2x/j-p
Si confirmation Legionella ou Mycoplasma pn : Clarithromycine SEULE	
<input type="checkbox"/>	CLARITHROMYCINE cpr 500 mg-500 mg PO 2x/j-p
<input type="checkbox"/>	Pneumonie communautaire sévère
Relai per os dès 24 h : stabilité HD, absence d'EF > 24 h, pas de vomissement	
Durée du traitement 5 jours (évolution favorable, stabilité HD, absence d'EF à 48 h du début ttt)	

FIG 2

Alerte invitant à réévaluer la prescription d'antibiotique

Capture d'écran du visuel de l'alerte antibiotique dans le logiciel Soarian, avec l'aimable autorisation de Cerner.

☐ **Méropénem – 1 g – fiole sèche (Méropénem) 2 g IV Toutes les 8 heures**
[cyclique dès 16:00]–, reconstitution : eau stérile **AB IV depuis > 5 jours :**
réévaluer indication, spectre, dose, swith per os, durée

prise en charge évoluent de jour en jour, cette collaboration pluridisciplinaire a permis de guider les praticiens dans la prescription sans devoir se référer continuellement aux protocoles papiers, devenus rapidement obsolètes.

PERSPECTIVES

Les connaissances médicales évoluant rapidement, la maintenance à jour du système d'information clinique représente un enjeu majeur. Nous traitons ici de quelques perspectives et défis relatifs au développement de l'aide à la prescription.

Comprendre le contexte clinique

La connaissance du contexte clinique est un élément clé lors de la prescription, et représente en elle-même un challenge en informatique médicale. La nature même de la documentation clinique, souvent saisie en texte libre (ou «non structurée»), en limite son usage secondaire. D'importants progrès en analyse du langage naturel (ou Natural Language Processing (NLP)) permettent l'extraction de cette information, au prix d'un important travail de développement et de validation supplémentaire. Différents systèmes intégrant des algorithmes de machine learning prévoient d'alerter à l'avenir le médecin (voire le patient), lorsqu'un médicament prescrit sort par exemple du contexte clinique auquel il est habituellement réservé.

Intégrer les connaissances en pharmacogénomique

La pharmacogénomique porte la promesse d'une prescription plus sûre et plus efficiente pour le patient (lire l'article de Jaccard et coll. dans ce numéro). L'aide à la prescription permet d'intégrer l'énorme quantité de données représentées par les polymorphismes génétiques au moment de la prescription, en recommandant par exemple une alternative au clopidogrel pour un métaboliseur lent – en évitant alors une prescription inutile et limitant le risque d'une nouvelle thrombose à court ou moyen termes.¹² À cette fin, les données génétiques doivent être accessibles depuis le dossier électronique. Une interprétation clinique peut être alors proposée au médecin prescripteur, peu familier à la pharmacogénomique, avec des recommandations cliniques intégrées au sein de bases de connaissances régulièrement réactualisées.¹³ Plusieurs centres universitaires sont aujourd'hui capables d'intégrer cette dimension d'aide à la prescription nécessaire à la médecine de précision, comme celui de Vanderbilt University à Nashville (États-Unis).¹⁴

Reconnaître de nouveaux enjeux éthiques

Le développement d'une aide à la prescription introduit de nouveaux enjeux éthiques. Alors que le système devient

expert, la réflexion médicale doit être facilitée (ou «augmentée») par l'informatique, et non être remplacée: le risque est de ne plus maîtriser la prescription, au détriment de l'autonomie des médecins en formation. La prescription connectée introduit une nouvelle dépendance vis-à-vis de la technologie, en particulier si les procédures de travail lors d'arrêt ou de panne informatique sont peu connues et exercées. De plus, la prescription connectée peut participer à la déshumanisation de la relation au patient et appauvrir la communication interprofessionnelle, en augmentant le risque d'insatisfaction professionnelle, voire de burnout. Il est important de reconnaître ces nouveaux défis, et d'y répondre adéquatement.

Repenser la formation du médecin

Aussi sophistiquée que soit l'aide à la prescription, la formation médicale reste essentielle à la qualité des soins: tout médecin devrait comprendre les limitations d'un système d'aide à la décision et éviter d'y placer une confiance aveugle.¹⁵ Il doit être sensibilisé aux erreurs induites par la prescription électronique elle-même (e-iatrogenèse): la sélection du mauvais patient ou d'un médicament (en raison de l'interface utilisateur) et les erreurs potentielles de l'aide à la décision (par manque de validation rigoureuse ou de maintenance) s'ajoutent désormais aux erreurs de nature humaine (fatigue, stress, distraction, manque de connaissance ou de communication entre soignants), aux facteurs liés à l'équipe (qualité de la supervision, responsabilités mal définies) et à l'environnement professionnel (charge de travail).

CONCLUSION

La prescription connectée trouve tout son potentiel grâce à une aide à la décision de plus en plus avancée, pouvant bénéficier aux patients comme aux professionnels de la santé. Celle-ci nécessite des compétences spécialisées et un investissement important de la part de l'institution, qui s'étend bien au-delà du développement des nouvelles fonctionnalités.

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

Remerciements: Les auteurs remercient leurs collègues informaticiens, l'équipe infirmière et l'équipe support pour leur précieuse collaboration ainsi que le Dr F. Agri pour l'informatisation des protocoles en chirurgie.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'implication de cliniciens experts du système d'information est un facteur clé de réussite de l'implémentation des technologies de l'information
- Les performances de l'aide à la prescription devraient être régulièrement examinées; celle-ci devrait faire l'objet d'un développement continu de la part de l'institution
- La formation médicale reste essentielle à la qualité de la prescription: les médecins doivent être sensibilisés aux limites et aux erreurs induites par le système d'aide à la prescription

- 1 Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly* 2004;134:664-70.
- 2 *Miller RA, Waitman LR, Chen S, Rosenbloom ST. The anatomy of decision support during inpatient care provider order entry (CPOE): Empirical observations from a decade of CPOE experience at Vanderbilt. *J Biomed Inform* 2005;38:469-85.
- 3 Carli D, Fahrni G, Bonnabry P, Lovis C. Quality of decision support in computerized provider order entry: systematic literature review. *JMIR Med Inform* 2018;6:e3.
- 4 Vélez-Díaz-Pallarés M, Pérez-Menéndez-Conde C, Bermejo-Vicedo T. Systematic review of computerized prescriber order entry and clinical decision support. *Am J Health Syst Pharm* 2018;75:1909-21.
- 5 Eslami S, Keizer NF de, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients – A systematic review. *Int J Med Inf* 2008;77:365-76.
- 6 Vermeulen KM, van Doormaal JE, Zaal RJ, et al. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering system (CPOE/CDSS) in hospitalized patients. *Int J Med Inf* 2014;83:572-80.
- 7 Lyons AM, Sward KA, Deshmukh VG, et al. Impact of computerized provider order entry (CPOE) on length of stay and mortality. *J Am Med Inform Assoc* 2017;24:303-9.
- 8 Beuscart-Zéphir MC, Pelayo S, Anceaux F, et al. Impact of CPOE on doctor-nurse cooperation for the medication ordering and administration process. *Int J Med Inf* 2005;74:629-41.
- 9 Nanji KC, Slight SP, Seger DL, et al. Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21:487-91.
- 10 **Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc* 2003;10:523-30.
- 11 Simon SR, Keohane CA, Amato M, et al. Lessons learned from implementation of computerized provider order entry in 5 community hospitals: a qualitative study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013;13:67.
- 12 Roden DM. Clopidogrel pharmacogenetics – Why the wait? *N Engl J Med* 2019;381:1677-8.
- 13 *Chang K-L. Pharmacogenetics: Using genetic information to guide drug therapy. *Am Fam Physician* 2015;92:8.
- 14 My Drug Genome [site Internet]. Disponible sur : www.mydruggenome.org/.
- 15 Bastardot F, Gachoud D. Le diagnostic visuel : au carrefour de la pédagogie médicale et des progrès en intelligence artificielle. *Rev Med Suisse* 2019;15:2145-9.

* à lire
** à lire absolument

Comment lutter contre la surmédicalisation à l'hôpital?

Exemple des neuroleptiques dans l'état confusionnel aigu

Dr CHRISTOPHE BIANCHI^a, Dre FANNY BLONDET^a, Dre ORIANE AEBISCHER^a et Dre MARIE MÉAN^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2248-52

Depuis 2014, la campagne Smarter Medicine a établi des recommandations, afin de cibler des thérapies ou des examens considérés comme futiles ou représentant un risque plus grand que le bénéfice apporté au patient. In fine, cette initiative vise à développer, diffuser et implémenter des programmes d'éducation permettant une amélioration de la qualité des soins. La littérature montre un impact positif de cette initiative sur les pratiques cliniques. C'est pourquoi, dans notre service de médecine interne, nous avons développé un certain nombre de recommandations basées sur cette initiative. Cet article décrit une intervention multimodale et interprofessionnelle visant à diminuer la prescription des neuroleptiques lors d'états confusionnels aigus et son impact sur les pratiques.

How to fight against overtreatment? Example of neuroleptic prescriptions for acute delirium

Since 2014, the Swiss Smarter medicine – choosing wisely campaign has established lists of recommendations, with an emphasis on futile treatments and tests where risks may outweigh benefits. Ultimately this initiative aims to develop, disseminate and implement educational programs to improve quality of care. Literature shows a positive impact of this initiative on clinical practice. Hence, we developed several guidelines based on this initiative in our internal medicine department. This article describes the multimodal and interprofessional strategy aiming to reduce neuroleptic prescriptions in acute delirium. After the implementation of this recommendation in our clinical practice, we noted positive effects, both qualitative and quantitative, confirming the potential benefit of such changes.

INTRODUCTION

La «surmédicalisation», néologisme inscrit au dictionnaire de la langue française en 2012, est définie comme un usage excessif de techniques médicales ou chirurgicales. La surprescription (overprescription), la surutilisation (overutilization) et le surtraitement (overtreatment) en sont ses dérivés. En Suisse comme ailleurs dans le monde, la tendance est à la surmédicalisation. Selon une étude de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM), 20 à 30 % des interventions médicales sont superflues.¹ Dans l'océan d'indications thérapeutiques reconnues pour les multiples molécules que nous utilisons, leur surutilisation a un impact négatif aussi bien sur la qualité des soins que sur les coûts de la santé.^{2,3}

Dans les années 20 déjà, l'écrivain français Jules Romains, avec son Dr Knock, dénonçait les dérives d'une société surmédicalisée qui transformait les individus en consommateurs de soins, soucieux d'en recevoir toujours plus, dans l'espoir d'aller toujours mieux. La question de rester bienfaisants et non malfaisants, comme nous le dictent les principes de l'éthique médicale, prend alors tout son sens.

Depuis peu, on assiste à l'émergence de mouvements (Smarter Medicine en Suisse,⁴ Choosing Wisely² ou Less Is More⁵ aux États-Unis) qui prônent de prodiguer moins de soins inutiles. En Suisse, l'association Smarter Medicine – Choosing Wisely Switzerland a vu le jour en 2014. Plusieurs hôpitaux suisses soutiennent ce mouvement et se sont engagés à développer des projets pour lutter contre la surmédicalisation. Leurs actions visent les professionnels de la santé, mais aussi les groupements de patients, le but étant de sensibiliser le public aux risques et coûts de la surmédicalisation afin de le rendre acteur du système de santé.

En pratique, ces initiatives s'articulent autour de listes de traitements ou de soins jugés futiles, voire délétères.^{4,6} La Société suisse de médecine interne générale (SSMIG) s'est rapidement fait l'écho de cette initiative, en élaborant en 2016 une liste Top 5 pour la médecine interne hospitalière.⁴

INITIATIVE SMARTER MEDICINE EN SUISSE: QUEL IMPACT SUR LES PRATIQUES?

Certes, l'initiative Smarter Medicine a pour objectif en fine d'améliorer la qualité des soins prodigués à nos patients. Mais est-ce qu'elle modifie vraiment les pratiques médicales et diminue la surmédicalisation en Suisse? La réponse est oui, même si des limites existent.

À titre d'exemple, les benzodiazépines, connues pour leurs complications (chutes, état confusionnel...) quand elles sont prescrites aux personnes âgées, sont l'un des traitements les plus fréquemment utilisés de manière inappropriée aux États-Unis (c'est-à-dire chez approximativement 2,2 % de la population). En Suisse, l'initiative Smarter Medicine et la SSMIG recommandent de: «Ne pas utiliser de benzodiazépines ou autres sédatifs-hypnotiques chez les personnes âgées pour le traitement de l'insomnie, de l'agitation ou d'un état confusionnel aigu et éviter leur prescription à la sortie de l'hôpital.»

Une récente étude multicentrique suisse,⁷ combinant le suivi, l'éducation et la comparaison des nouvelles prescriptions

^aService de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne
christophe.bianchi@chuv.ch | fanny.blondet@chuv.ch
oriane.aebischer@chuv.ch | marie.mean@chuv.ch

**MAINTENANT
ADMIS PAR LES
CAISSES-MALADIE !**

Veltassa[®] permet la continuité du traitement avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine- aldostérone¹⁻³

Contrôle durable du potassium⁴

VELTASSA est remboursé par la caisse-maladie, après consultation préalable du médecin-conseil et garantie de prise en charge des coûts, pour les adultes non dialysés présentant une insuffisance rénale chronique (le début du traitement doit être au stade III ou IV de l'insuffisance rénale; taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1.73 m²), ayant développé, au cours d'un traitement avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie chronique récurrente et constatée par des mesures répétées, et auxquels des échangeurs de cations doivent être administrés car les mesures non médicamenteuses (régime alimentaire) ainsi que les mesures médicamenteuses déjà employées (p. ex. diurétiques hypokaliémisants) n'ont pas été suffisantes pour normaliser le taux de potassium (<5.5 mmol/l).

La première prescription de VELTASSA doit être établie uniquement par un cardiologue ou un néphrologue.

Références : 1. Information professionnelle Veltassa[®] : www.swissmedicinfo.ch. 2. Weir MR, et al. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372(3):211-221. 3. Pitt B, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the pearl-hf) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820-828. 4. Bakris GL, et al. Effect of Patiomer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(2):151-161.

Information professionnelle abrégée

Veltassa[®], C : Patiomer sorbitex calcium. **I :** Traitement de l'hyperkaliémie chez les adultes. **Po :** La dose initiale recommandée est de 8.4 g, pris une fois par jour, au cours ou en dehors d'un repas, mélangé avec 80 ml d'eau. Seuls le jus de pomme ou de canneberge peuvent être utilisés comme liquide à la place de l'eau. La dose maximale journalière est de 25.2 g. **CI :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Préc :** Veltassa peut provoquer une hypomagnésémie. La magnésémie doit être surveillée pendant un mois après l'instauration du traitement et une supplémentation en magnésium doit être envisagée dans ce cas. Veltassa contient du fluor. Chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) sévère, toute autre source de fluor devrait être limitée. Lors de troubles de la déglutition, de gastroparésie diabétique, de troubles gastro-intestinaux sévères, de chirurgie digestive lourde ou d'une intolérance héréditaire au fructose, l'administration de Veltassa devrait être évitée. Lors de l'arrêt du traitement par Veltassa, la kaliémie peut augmenter. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas arrêter le traitement sans consulter leur médecin. **GA :** À titre de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Veltassa pendant la grossesse. Une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement ou à l'arrêt du traitement par Veltassa, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère. **EI :** Fréquents : Hypomagnésémie, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences. Occasionnels : Nausées, vomissements. **IA :** Un intervalle de 3 heures doit être respecté entre l'administration de Veltassa et de la ciprofloxacine, de la lévothyroxine, de la metformine et de la quinidine. Pour les ingrédients non testés dont la marge thérapeutique est étroite, il faut envisager une surveillance des patients, ou une adaptation du dosage au début de la prise de Veltassa ou du médicament pris conjointement, ou encore un intervalle d'au moins 3 heures avant ou après l'administration de Veltassa. **Prés :** Veltassa est disponible en paquets de 30 sachets de 8.4 g ou 16.8 g. **Liste B.** Informations détaillées : www.swissmedicinfo.ch. Titulaire de l'autorisation : Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd., CH-9001 St-Gall. Distribution : Vifor SA, CH-1752 Villars-sur-Glâne.

Mise à jour de l'information : juin 2019.

faites dans un service de médecine et un service de chirurgie, a permis de réduire de 24% les prescriptions de benzodiazépines pendant l'intervention, et de 15% une fois l'intervention terminée, alors qu'en chirurgie, où aucune intervention n'avait lieu, les nouvelles prescriptions de benzodiazépines continuaient d'augmenter.

Une autre des recommandations édictées pour la médecine interne stipule de : «Ne pas faire de prises de sang à intervalles réguliers (par exemple chaque jour) ou planifier des batteries d'exams, y compris des examens radiographiques, sans répondre à une question clinique spécifique» et a pour objectifs de ne pas induire d'anémie, ni de découvrir des anomalies banales (incidentales) qui engendrent des examens supplémentaires inutiles. Plusieurs études en Suisse^{8,9} ont montré qu'il était possible de diminuer de manière significative le nombre de prises de sang effectuées durant le séjour hospitalier d'un patient et, par la même occasion, les coûts liés à l'hospitalisation.

Bien que ces résultats soient encourageants, il faut mentionner quelques limites. Tout d'abord méthodologiques, les études étant réalisées selon une méthode dite «avant-après», alors que seules des études randomisées pourraient faire la preuve de l'efficacité non biaisée d'interventions visant à améliorer les pratiques médicales. Deuxièmement, les interventions réalisées nécessitent des ressources conséquentes (en personnel, matériel d'enseignement et de monitoring) dont la capacité à durer se doit d'être évaluée. Finalement, le but des recommandations Smarter Medicine vise à améliorer la qualité des soins, c'est-à-dire diminuer les complications hospitalières, la mortalité et les durées de séjour. Alors que les études citées observent une diminution des prescriptions dites «inappropriées» (par exemple benzodiazépines, prises de sang), l'impact sur le devenir global du patient et les coûts de la santé reste hypothétique.

ÉTAT CONFUSIONNEL AIGU À L'HÔPITAL : COMMENT ÊTRE «SMART»?

Dans le cadre de la campagne Smarter Medicine, la Société professionnelle suisse de gériatrie recommande : «D'éviter l'administration de médicaments de réserve tels que sédatifs, antipsychotiques ou hypnotiques lors d'un delirium sans d'abord clarifier, éliminer ou traiter les causes à l'origine de ce dernier.» Jusqu'à un quart des patients de > 65 ans vont développer un état confusionnel aigu (ECA) à l'hôpital.¹⁰ Cette constatation épidémiologique fait de l'ECA une problématique hospitalière fréquente.

Deux revues systématiques récentes^{11,12} démontrent que les traitements médicamenteux n'apportent pas de bénéfice sur la durée de l'ECA, la durée de séjour ou la mortalité en comparaison à un placebo. Oh et coll.¹³ sont arrivés aux mêmes conclusions en ce qui concerne l'utilisation de neuroleptiques en prévention d'un ECA en milieu hospitalier. Aussi, il est démontré que les approches non pharmacologiques sont efficaces afin de prévenir et de traiter l'ECA hospitalier. En effet, certains facteurs environnementaux ont été identifiés comme facteurs majeurs de durée et de sévérité des symptômes.¹⁴ En agissant sur ces derniers par des méthodes simples, il est possible non seulement de prévenir et traiter

l'ECA, mais également d'éviter les complications liées.¹⁵ Le **tableau 1** résume les principales actions non pharmacologiques à privilégier lors de la prise en charge de l'ECA.

L'administration de neuroleptiques devrait ainsi être réservée à une agitation réfractaire aux mesures non médicamenteuses, la mise en danger de soi-même ou d'autrui, une anxiété chez le patient souffrant d'hallucinations ou encore la nécessité d'effectuer des investigations ou un traitement.¹⁶ Le choix de la molécule doit se faire de façon individualisée, selon le contexte clinique, les facteurs de risque et la médication concomitante.

APPLIQUER UNE RECOMMANDATION SMARTER MEDICINE À L'HÔPITAL: DO IT YOURSELF!

Toujours plus facile à dire qu'à faire! Pour cette raison, nous vous proposons dans cet article des étapes nécessaires à la mise en place d'un projet d'amélioration de la qualité des soins, en prenant pour exemple l'objectif de diminuer les prescriptions de neuroleptiques pendant un séjour hospitalier en médecine interne.

Pour commencer, nous avons diffusé des recommandations, basées sur la littérature, de prise en charge de l'ECA dans le service, citant de s'abstenir d'une prescription systématique de neuroleptiques et rappelant les indications restrictives de prescription. Vu que l'effet d'une recommandation seule est faible, nous avons basé notre stratégie d'implémentation sur trois piliers, ceci afin d'en améliorer le succès.¹⁷

Accompagnement sur le terrain par des ambassadeurs

Les ambassadeurs (ou champions en anglais) sont depuis une dizaine d'années de plus en plus souvent cités dans la littérature comme un moyen d'améliorer la qualité des soins en faisant la promotion d'interventions.¹⁸ Dans notre service, une équipe d'ambassadeurs interprofessionnels a sensibilisé le corps médico-soignant à la thématique de surprescription médicamenteuse, en ciblant les neuroleptiques principalement, par le biais de formations, vignettes cliniques et e-mails.

	TABEAU 1	Mesures non pharmacologiques pour la prise en charge de l'état confusionnel aigu
Réafférentation	<ul style="list-style-type: none"> • Port des lunettes et appareils auditifs • Optimisation de l'hygiène du sommeil • Pose d'horloge et de calendrier dans la chambre • Présence des proches et des soignants • Stimulation aux activités de la vie quotidienne • Information des proches 	
Besoins physiologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Hydratation per os • Couverture des besoins nutritionnels adaptée aux habitudes du patient • Prévention de la constipation 	
Environnement	<ul style="list-style-type: none"> • Calme et sécurisant • Exposition à la lumière du jour 	
Mobilisation	<ul style="list-style-type: none"> • Repas à table • Mobilisation au fauteuil et/ou marche 3 x/jour • Évitement de toute contention physique 	

Aide à la prescription informatisée

L'intégration de messages clés dans les systèmes de prescription informatisée, appelés aussi systèmes d'aide à la décision clinique, est une stratégie reconnue pour améliorer l'adhérence à des recommandations de pratique clinique. Ces systèmes ont fait leurs preuves notamment dans la prévention de la maladie thromboembolique des patients hospitalisés.¹⁹ Dans notre service, nous avons ainsi développé un outil d'aide à la prescription, qui rappelle les indications restrictives lors de prescription de neuroleptiques et propose la plus petite dose efficace (par exemple halopéridol 0,5 mg per os).

Campagne de communication destinée aux soignants/médecins

L'initiative Choosing Wisely communique abondamment via des supports graphiques et des slogans frappants. En ce qui concerne le projet de diminuer les prescriptions des neuroleptiques en médecine interne, l'information de l'ensemble de l'équipe interprofessionnelle était cruciale. Nous avons donc développé une campagne d'affichage «sur mesure» destinée aux collaborateurs. Les affiches comprennent un slogan accrocheur rappelant d'éviter la surprescription de neuroleptiques lors d'ECA, ainsi qu'un bref rappel des indications (figure 1). Elles sont exposées aux endroits clés du service (bureaux des médecins, zone de repos et desk infirmiers) pendant une période de quelques mois.

COMMENT ÉVALUER L'IMPACT D'UNE RECOMMANDATION SMARTER MEDICINE?

Évaluer la qualité des soins est nécessaire. Des données cliniques ou administratives permettent de mesurer le niveau de la qualité des soins de manière objective, de même que des questionnaires ou entretiens visent à mieux comprendre le

FIG 1 Exemple d'affiche sur la bonne utilisation des neuroleptiques dans notre service



niveau de satisfaction ou le contexte de soins.²⁰ Le suivi de ces indicateurs permet de promouvoir le changement et facilite la communication et la prise de décision dans le cadre de la qualité des soins d'un service ou d'un lieu de soins.

Aspects quantitatifs: indicateurs cliniques

Le suivi trimestriel d'indicateurs extraits du dossier électronique du patient, par exemple le nombre de prescriptions de

FIG 2 Prescription d'halopéridol chez les patients en état confusionnel aigu dans notre service

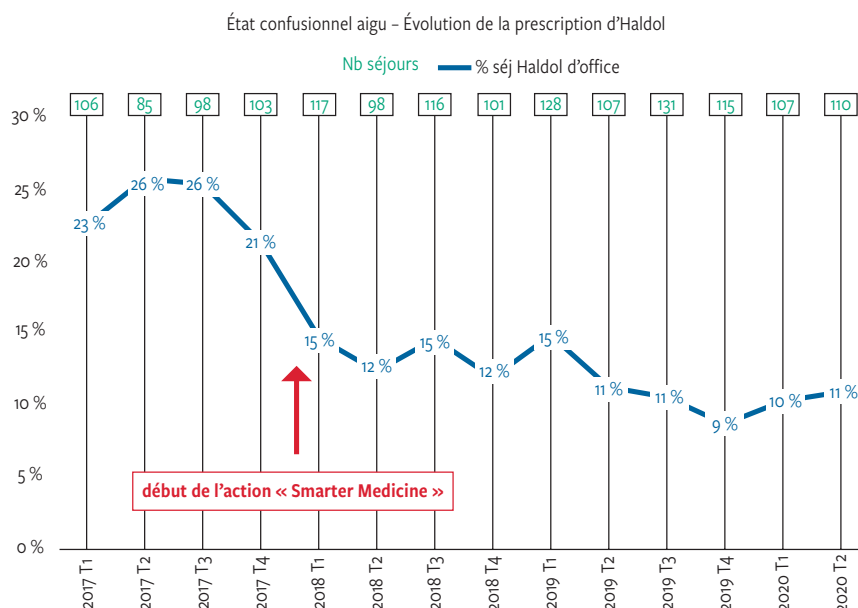
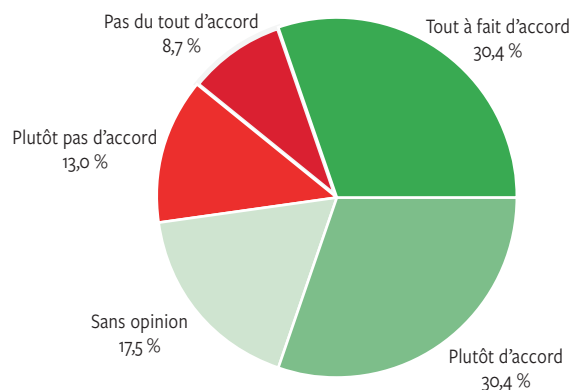


FIG 3

Résultat d'une enquête par questionnaire auprès des médecins de notre service

Suite à cette campagne d'affichage, ma pratique de prescription des neuroleptiques chez les patients confus a changé ?



neuroleptiques effectué, aide à prendre conscience de nos pratiques, à motiver le changement, et autorise des retours (feedback) ciblés sur le terrain (figure 2). Le suivi d'indicateurs cliniques au long cours permet d'évaluer la pérennité des changements de pratique.

Aspects qualitatifs: enquête de terrain

Au-delà des résultats quantitatifs provenant du suivi d'un indicateur clinique, un retour des prescripteurs sur la méthode de communication et le bien-fondé du projet apporte une compréhension plus complète d'un projet d'amélioration de la qualité des soins. À titre d'exemple, un sondage envoyé à tous les médecins travaillant en médecine interne (taux de réponses 47%) a montré que les affiches (figure 1) utilisées étaient jugées utiles, adaptées et attractives de façon quasi unanime (89% des personnes interrogées) (figure 3). La

création d'algorithmes de prise en charge concis et faciles d'accès pour les médecins est un facilitateur lors de l'implémentation de nouvelles recommandations. Cependant, il faut savoir que des barrières au niveau de l'utilisateur, comme une fatigue de recevoir des alertes informatiques ou un manque de connaissances de traitement alternatif, peuvent exister.²¹

CONCLUSION

L'initiative Smarter Medicine, largement acceptée et défendue dans plusieurs hôpitaux, lutte contre la surmédicalisation en Suisse. Grâce à des projets simples d'amélioration de la qualité des soins, il semble possible de modifier les pratiques médicales, par exemple en prescrivant moins pour prescrire mieux, et rejoindre le combat contre la surmédicalisation.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'initiative Smarter Medicine – Choosing Wisely Switzerland existe depuis 2014 et implique de plus en plus de sociétés médicales et soignantes
- In fine, le but des recommandations Smarter Medicine est d'améliorer la qualité des soins, c'est-à-dire diminuer les complications hospitalières, la mortalité, et les durées de séjour
- Appliquer les recommandations Smarter Medicine, comme diminuer les prescriptions de neuroleptiques dans le cadre d'un état confusionnel aigu, et contribuer à lutter par là même contre la surmédicalisation, semble possible
- Le suivi d'indicateurs cliniques, régulièrement et au long cours, permet d'évaluer la pérennité et l'importance des changements de pratique clinique

1 Trageser J, Vettori A, Iten R, Crivelli L. Effizienz, Nutzung und Finanzierung des Gesundheitswesens. Berne: Akademien der Wissenschaften Schweiz; 2012.
2 Choosing Wisely Switzerland. Disponible sur : www.choosingwisely.org/.
3 Gerber M, Kraft E, Bosshard C. Overuse – unnötige Behandlungen als Qualitätsproblem. Bull Med Suisses 2016;97:236-43.
4 **Smarter Medicine. Disponible sur : www.smartermedicine.ch.
5 Less is more. Disponible sur : www.lessismoremedicine.com.
6 American Academy of Nursing – Choosing Wisely. Disponible sur : www.choosingwisely.org/societies/american-academy-of-nursing/.
7 Del Giorio R, Greco A, Zasa A, Clivio L. Combining prescription monitoring, benchmarking, and educational interventions to reduce benzodiazepine prescriptions among internal medicine inpatients: a multicenter before and after study in a network of Swiss Public Hospitals.

Postgrad Med 2018;130:627-36.
8 Chok L, Debrunner J, Jaeggli S, Kusic K, Bachli EB. An echo to Choosing Wisely® in Switzerland. Int J Gen Med 2018;11:167-74.
9 Erard Y, Del Giorio R, Zasa A, et al. A multi-level strategy for a long lasting reduction in unnecessary laboratory testing: A multicenter before and after study in a teaching hospital network. Int J Clin Pract 2018;e13286.
10 von Gunten A, Baumgartner M, Georgescu D, et al. État confusionnel aigu de la personne âgée. Swiss Medical Forum 2018;18:277-84.
11 **Kim MS, Rhim HC, Park A, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological interventions for the treatment and prevention of delirium: A systematic review and network meta-analysis. J Psychiatr Res 2020;125:164-76.
12 **Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, et al. Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. Ann Intern Med 2019;171:485-95.

13 *Oh ES, Needham DM, Nikooie R, et al. Antipsychotics for Preventing Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. Ann Intern Med 2019;171:474-84.
14 McCusker J, Cole MG, Voyer P, et al. Environmental Factors Predict the Severity of Delirium Symptoms in Long-Term Care Residents with and without Delirium. J Am Geriatr Soc 2013;61:502-11.
15 Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO). Delirium, Dementia, and Depression in Older Adults: Assessment and Care; 2016. Disponible sur : rnao.ca/sites/rnao-ca/files/bpg/rnao_Delirium_Dementia_Depression_Older_Adults_Assessment_and_Care.pdf.
16 Michaud L, Büla C, Berney A, et al. Delirium: guidelines for general hospitals. J Psychosom Res 2007;62:371-83.
17 *Compton-Phillips A, Mohta NS. Care Redesign Survey: How Data and Analytics Improve Clinical Care. NEJM Catalyst Disponible sur : catalyst.nejm.org/doi/abs/10.1056/CAT.19.0013.

18 Mieh EJ, Rattray NA, Flanagan ME, et al. Inside help: An integrative review of champions in healthcare-related implementation. SAGE Open Med 2018;6:2050312118773261.
19 Amland RC, Dean BB, Yu H, et al. Computerized Clinical Decision Support to Prevent Venous Thromboembolism Among Hospitalized Patients: Proximal Outcomes from a Multiyear Quality Improvement Project. J Health Qual 2015;37:221-31.
20 *Shah A. Using data for improvement. BMJ 2019;364:l189. Disponible sur : www.bmj.com/content/364/bmj.l189.
21 Westafer LM, Kunz A, Bugajska P, et al. Provider Perspectives on the Use of Evidence-based Risk Stratification Tools in the Evaluation of Pulmonary Embolism: A Qualitative Study. Acad Emerg Med 2020;27:447-56.

* à lire
** à lire absolument



**RIGHT
NOW!**

Le bon moment pour un médicament: comment faire passer la pilule?

CAROLE NACHAR^a, Dre NANCY PERROTTET^a et Dr ANTOINE GARNIER^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 2254-8

Comment améliorer l'efficacité d'un traitement en modulant l'horaire de prise? Différentes données montrent que le moment d'administration préférentiel dépend en partie des rythmes biologiques. En tenir compte peut améliorer l'efficacité ou diminuer les effets indésirables. La nourriture joue également un rôle. Cependant, pour la plupart des médicaments, fixer un horaire trop strict par rapport aux repas n'apporte rien cliniquement et entraîne une «fatigue thérapeutique». Pour garantir l'efficacité, la tolérance et l'économie d'un traitement, il est plus important d'interroger les patients sur leurs habitudes et de définir avec eux le bon moment de prise.

The best time for a medication: how to sweeten the pill?

Is it worth improving the effectiveness of a treatment by modulating the prescription schedule? Data show that the preferred administration timing depends on biological rhythms. Taking this into consideration can improve efficiency or reduce side effects. Food also plays a role. However, for most medications, setting a schedule that is too strict in relation to meals may not be clinically relevant and can lead to «therapeutic weariness». To ensure effectiveness, tolerance and economy of a treatment, it is more important to ask patients about their habits and to define with them the best schedule.

INTRODUCTION

En 2018, les dépenses en Suisse pour les médicaments se sont montées à 9,9 milliards de francs suisses, soit environ 12% des coûts de santé.¹ Nous nous efforçons de prescrire à nos patients le bon médicament, à la bonne dose et sous la bonne forme. Mais qu'en est-il du bon moment? Peut-on améliorer l'efficacité d'un traitement en modulant les horaires? Pour y répondre, il faut considérer et concilier trois axes que nous explorons au travers d'exemples:

- L'adéquation avec les rythmes biologiques.
- L'adéquation avec les horaires de repas.
- L'adhésion du patient à la prescription proposée.

SITUATION N° 1

Une femme de 79 ans prend sa lévothyroxine avec du thé 30 minutes avant son petit déjeuner (yogourt). Ses horaires sont réguliers tant la semaine que le week-end. Elle prend parfois son repas de midi à l'extérieur.

SITUATION N° 2

Un homme de 45 ans prend sa lévothyroxine au lever avec de l'eau du robinet, puis déjeune 2 heures après (croissant/cappuccino). Ses horaires sont réguliers la semaine mais pas le week-end ni lorsqu'il est en vacances. Il prend toujours ses repas de midi à l'extérieur et parfois aussi ceux du soir.

Au laboratoire, ils ont tous deux une thyroïdostimuline (TSH) augmentée. Que faire avant d'augmenter la dose?

FAUT-IL TENIR COMPTE DES RYTHMES BIOLOGIQUES?

La lévothyroxine est classiquement prescrite le matin pour mimer le rythme circadien suite au pic de sécrétion de la TSH pendant la nuit. Cependant, cet horaire est discutable. D'une part, avec une demi-vie de 9 à 10 jours, il n'est pas certain que l'effet de pic de la lévothyroxine soit cliniquement notable. D'autre part, Bolk et coll. ont démontré qu'une dose au coucher était associée à des taux plus bas de TSH. L'absorption intestinale de la lévothyroxine prise à jeun semble meilleure pendant la nuit que le matin. Il y aurait donc un avantage chronopharmacologique à administrer la lévothyroxine au coucher.^{2,3}

Après avoir interrogé la patiente de 79 ans, l'administration au coucher ne serait pas une bonne alternative car elle s'endort devant la télévision, favorisant les oublis. En revanche, cela pourrait être une solution pour notre patient de 45 ans.

Les rythmes biologiques sont contrôlés par une horloge centrale et des horloges périphériques. Cette horloge interne possède son propre rythme, secondé par des synchronisateurs externes comme la lumière, les prises alimentaires ou l'exercice physique. L'horloge centrale est composée des noyaux suprachiasmatiques qui se trouvent dans l'hypothalamus. Elle coordonne l'expression locale cyclique de gènes «horloges» qui contrôlent les horloges périphériques. Celles-ci sont présentes dans tous les organes et tissus ayant des fonctions essentielles. Elles adaptent le rythme localement pour optimiser les activités en fonction du contexte environnemental. Ces oscillations circadiennes du fonctionnement de l'organisme et de chaque organe rendent l'organisme plus ou moins sensible à certains médicaments au cours du cycle de 24 heures.⁴

La chronopharmacologie étudie les variations d'efficacité, de toxicité et de cinétique des médicaments en fonction de l'horaire

^aService de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne
carole.nachar@chuv.ch | nancy.perrottet@chuv.ch | antoine.garnier@chuv.ch

Living with RRMS can feel like a storm

Count on the consistent efficacy
and safety of AUBAGIO® to
calm the storm^{*1-5}

Once-daily
AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg tablets

* AUBAGIO® is a once-daily oral RRMS therapy that significantly and consistently reduced relapse rates, confirmed disability worsening, and multiple measures of MRI activity. It was generally well tolerated, with similar overall incidence of adverse events observed in AUBAGIO®-treated patients and placebo-treated patients.¹⁻³

1. For further information, please refer to AUBAGIO®'s professional information at www.swissmedinfo.ch; 2. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(14):1293-1303; 3. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(3):247-256; 4. O'Connor P et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016;86(10):920-930; 5. Comi G et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord* 2016;5:97-104.

Aubagio®. DS: Teriflunomide. **I:** Relapsing remitting multiple sclerosis (MS) in adults. **D:** 1 x daily 14 mg. **CI:** Hypersensitivity to the active ingredient or to any of the excipients; Simultaneous administration with Leflunomide, severe hepatic failure or severe hypoproteinaemia, severe immunodeficiency, severe bone marrow insufficiency or severe anaemia, leukopenia, neutropenia or thrombocytopenia, severe active infection. Women of childbearing age without reliable contraception, pregnancy, lactation, < 18 years and > 65 years. **WP:** Not recommended for dialysis patients. In the case of serious undesirable effects, accelerated elimination after discontinuation of therapy should be considered. Carry out screening for latent tuberculosis before treatment. Monitor blood pressure, transaminases, bilirubin and full blood count including differential blood count before and during the treatment. Monitor increase in liver function tests, particularly within the first six months. Discontinue should values not return to normal. Caution with heavy alcohol consumption. Take appropriate measures should blood pressure increase. If there are any symptoms of liver injury, infections, lung diseases, haematological disorders, serious skin reactions, peripheral neuropathy, acute renal failure, hyperkalaemia, interstitial pneumonia: immediate diagnostic clarification is required, discontinue the therapy if needed and consider accelerated elimination. Not recommended in cases of severe immunodeficiency, bone marrow disease or severe, uncontrolled infection. Ensure that there is adequate hydration. Transient renal failure as a result of simultaneous administration of uricosuric medication is possible. Discontinue in the event of ulcerating stomatitis. Watch out for any serious skin reactions: Stevens-Johnson syndrome, Lyell-Syndrom are possible. It is recommended that the INR be monitored closely if Warfarin is being administered simultaneously. Do not administer live vaccines. Monitor for possible haematological toxicity during conversion to other active ingredient. Rare hereditary galactose intolerance, lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption. Observe professional information during washout procedures. **IA:** Strong inducers of cytochrome P450 and transporters; CYP1A2 substrates; OAT3 substrates; Rifampicin and other CYP inducers and transporters, repaglinide; BCRP inhibitors. Long-term administration of antibiotics. Review type and dosage of selected contraceptive. **AE:** Various infections, neutropenia, headaches, GIT-complaints, alopecia, increased alanine aminotransferase value. **P:** 28 or 84 film tablets à 14 mg **Med. Class:** B*. **MAH:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier/GE. **Version Info.:** April 2020 (MAT-CH-2001117 - 1.0 - 06/2020). For additional information, please refer to the professional information at www.swissmedinfo.ch.

Contact: Sanofi Genzyme, info.ch@sanofi.com, www.sanofigenzyme.ch
Authorisation holder: sanofi-aventis (suisse) sa, 3 route de Montfleury, 1214 Vernier

SANOFI GENZYME



d'administration et des rythmes biologiques, afin de déterminer un moment de prise préférentiel. Elle a été prise en considération depuis les années 70, notamment en oncologie, mais fait actuellement plus parler d'elle dans le domaine cardiovasculaire.

Deux études proposent ainsi d'optimiser le traitement de l'hypertension artérielle: l'essai randomisé de Hermida et coll., portant sur 19 000 patients hypertendus, et la revue de la littérature de Bowles et coll. montrent que la prise vespérale plutôt que matinale d'un ou plusieurs antihypertenseurs améliore le profil tensionnel sur 24 heures, entraîne une baisse plus importante la nuit et réduit le risque d'événement cardiovasculaire majeur (hazard ratio (HR) ajusté: 0,55; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,50-0,61; $p < 0,001$).^{5,6}

La prise de l'aspirine peut aussi être reconsidérée d'un point de vue chronopharmacologique. Sa prescription le matin est basée sur des données qui montraient un meilleur profil d'absorption le matin, mais il y aurait des avantages à une administration au coucher. Buurma et coll. ont constaté dans une revue récente qu'en administrant l'aspirine au coucher, un taux plus élevé de plaquettes était inhibé le matin, au moment où les événements cardiovasculaires ischémiques se produisent le plus: entre 6 heures et midi.⁴ En effet, le pic plasmatique de l'aspirine en comprimés gastrorésistants se produit 2 à 7 heures après l'ingestion et sa demi-vie est courte. Par ailleurs, une diminution de la pression a été observée chez des hypertendus lors d'une prise vespérale.^{7,8}

Consulter les données chronopharmacologiques peut ainsi permettre d'optimiser l'horaire de prise d'un médicament en améliorant son efficacité ou en diminuant ses effets indésirables.⁹

FAUT-IL DÉFINIR L'HORAIRE PAR RAPPORT AUX REPAS?

La lévothyroxine doit être prise à jeun (1 heure avant ou 2 heures après un repas) car les repas diminuent sa biodisponibilité d'environ 20%. De plus, certaines fibres comme le son d'avoine ou le blé complet, les produits laitiers riches en calcium, le thé, le café, le jus d'orange, le jus de pomme, les noix et le soja réduisent son absorption.

La patiente de 79 ans ne devrait donc pas prendre son médicament avec du thé et le délai avant le petit déjeuner (30 minutes) est trop court surtout s'il est constitué d'un yogurt. Ses habitudes étant difficiles à modifier, on peut lui proposer un horaire de prise qui serait probablement moins contraignant, comme à midi ou le soir. En revanche, pour notre patient de 45 ans, la prise est adéquate.

Le timing et le contenu des repas peuvent influencer l'efficacité, la tolérance et la cinétique des médicaments. Le ralentissement de la vidange gastrique augmente le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximum (T_{max}). Ce ralentissement, ainsi que l'augmentation du pH, peuvent influencer la biodisponibilité (aire sous la courbe (AUC)). Certains aliments jouent également un rôle significatif dans l'absorption. Ces effets peuvent être bénéfiques ou non, selon la substance et la forme galénique (**tableau 1**).¹⁰⁻¹²

Les médicaments sont souvent administrés aux heures des repas pour faciliter l'adhésion thérapeutique et améliorer la

TABEAU 1 Principaux effets des repas et des aliments sur les médicaments

OATP: polypeptide transporteur d'anions organiques.

Phénomène lié au repas	Effet sur les médicaments	Conséquence et exemples
Ralentissement de la vidange gastrique	Augmentation du temps pour atteindre le pic plasmatique (T_{max})	Défavorable si un effet rapide est souhaité, comme pour les antalgiques ou les somnifères
	Augmentation du temps de passage dans l'estomac	Bénéfique si la molécule est peu soluble, comme le céfuroxime ou l'itraconazole
		Défavorable si la molécule est détruite par l'acidité, comme l'érythromycine
Augmentation du pH	Solubilisation ou précipitation	Bénéfique si la molécule est un acide faible, comme le saquinavir
		Défavorable si la molécule est une base faible, comme l'indinavir
	Dissolution précoce	Défavorable pour les comprimés gastrorésistants
Lipides	Solubilisation	Bénéfique si la molécule est lipophile, comme l'atovaquone ou la méfloquine
Protéines	Compétition au niveau du transport intestinal	Défavorable pour la lévodopa
Fibres	Adsorption sur les fibres	Défavorable pour la digoxine, la lévothyroxine et certaines pénicillines
Produits laitiers	Formation de complexes insolubles avec le calcium	Défavorable pour la ciprofloxacine, la norfloxacine, le fer et la lévothyroxine
Thé, café	Formation de complexes insolubles avec les tanins	Défavorable pour la digoxine, le fer, l'halopéridol et la lévothyroxine
Jus d'orange ou de pomme	Inhibition de l'OATP par les flavonoïdes	Défavorable pour la ciprofloxacine et la lévothyroxine
Jus de grapefruit ou orange amère	Inhibition du CYP3A4 intestinal par les flavonoïdes	Augmente la biodisponibilité de nombreux médicaments

(Adapté de réf. 10-12).

tolérance digestive, sans conséquence clinique notable dans la majorité des cas. Cela pose cependant problème pour certaines substances, d'autant plus lorsqu'on ne peut adapter la dose à la réponse clinique. C'est typiquement le cas des bisphosphonates: leur faible absorption devient quasiment nulle s'ils ne sont pas pris correctement et leur bénéfice disparaît. C'est également le cas des anti-infectieux, dont le succès thérapeutique doit être garanti après un traitement de courte durée qui ne peut être ajusté à la réponse. Pour certains d'entre eux, il est important d'éviter les repas ou au contraire de les rendre nécessaires (**tableau 2**).

Pour la l'évothyroxine et d'autres médicaments, la dose peut être adaptée à la réponse. La prise du fer à jeun avec un verre de jus d'orange augmente l'efficacité, mais la prise avec un repas améliore la tolérance. Il est ainsi possible de faire selon la préférence du patient.

En dehors des bisphosphonates et de certains anti-infectieux, on peut donc le plus souvent s'éviter la contrainte de fixer les horaires de prise par rapport aux repas.

TABLEAU 2 Interactions cliniquement significatives des anti-infectieux avec les repas

Le tableau est non exhaustif, il mentionne seulement les principaux anti-infectieux.
↓: diminution; ↑: augmentation; AUC: aire sous la courbe.

Anti-infectieux	À prendre en dehors des repas	À prendre pendant un repas
Antibiotiques	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacine (produits laitiers ↓ AUC 30%) Norfloxacine (produits laitiers ↓ AUC 50%) Phénoxyéthylpénicilline (repas ↓ AUC 30-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> Cefpodoxime (↑ AUC 20-30%) Céfuroxime (↑ AUC 40%)
Antifongiques	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole (repas gras ↓ AUC 20-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazole (↑ AUC 100%) Posaconazole (suspension) (↑ AUC 200-300%)
Antituberculeux	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazide (repas ↓ AUC 20%) Rifampicine (repas ↓ AUC 40-50%) 	
Antiviraux	<ul style="list-style-type: none"> Efavirenz (repas ↑ AUC 20-30%: risques d'effets indésirables) 	<ul style="list-style-type: none"> Atazanavir (↑ AUC 30-70%) Darunavir (↑ AUC 30-40%) Elvitégravir (↑ AUC 40-90%) Étravirine (↑ AUC 50%) Rilpivirine (↑ AUC 40%)
Antiparasitaires	<ul style="list-style-type: none"> Albendazole (traitement local) (repas ↑ AUC 300-400%: risques d'effets indésirables) 	<ul style="list-style-type: none"> Albendazole (traitement systémique) (↑ AUC 300-400%) Artéméter-luméfántrine (↑ AUC 100-300%) Atovaquone (↑ AUC 100-200%) Méfloquine (↑ AUC 40%)

(Adapté de réf. 10-13).

TABLEAU 3 Questions à poser au patient

Ces questions ont pour objectif d'évaluer la gestion de son traitement à domicile et son adhésion médicamenteuse:

- Comment vous organisez-vous au quotidien avec votre traitement? À quel(s) moment(s) de la journée prenez-vous vos médicaments?
- Quels types de problèmes rencontrez-vous avec vos traitements dans la vie de tous les jours? Avez-vous développé des astuces qui vous aident à prendre vos médicaments?
- Quels sont les médicaments, les doses de la journée les plus difficiles à prendre pour vous?
- Interrompez-vous parfois vos traitements? Lors de quelles occasions?
- Que faites-vous si vous êtes absent(e) de votre domicile (sorties, vacances)?

(Adapté de réf. 14,15).

L'HORAIRE CONVIENT-IL AU PATIENT?

Les deux patients ont déjà une bonne adhésion au traitement. Avant de changer les horaires d'administration, il faut peser les intérêts: pour notre patiente de 79 ans, on évitera de proposer une prise à midi qui peut être embarrassante ou sujette à l'oubli lorsqu'elle mange à l'extérieur. Une prise le soir semblerait par contre envisageable. Le patient de 45 ans a un rythme irrégulier les week-ends et en vacances: une prise au coucher, qu'il décrit comme l'élément le plus stable, peut l'aider à maintenir son adhésion.

Pour favoriser l'adhésion, les horaires doivent être adaptés aux habitudes de vie du patient, offrir un confort optimal (tolérance digestive, effets indésirables ressentis) et des contraintes minimales (fréquences et horaires de prise, restrictions alimentaires). De plus, ils doivent être relativement réguliers pour garantir une cinétique stable et une efficacité constante. Il est important d'évaluer si l'horaire convient au patient et favorise la prise, en particulier en ambulatoire: cela peut être évalué par quelques questions simples (**tableau 3**).^{13,14}

Les enjeux sont parfois différents en hospitalier et en ambulatoire. Prescrire la co-amoxicilline 625 mg toutes les 8 heures est faisable en hospitalier mais devient très contraignant en ambulatoire. Administrer le calcium à midi pour éviter les interactions avec d'autres médicaments est opportun à l'hôpital mais problématique ensuite si le patient ne mange pas chez lui à midi.

Le mieux peut être l'ennemi du bien. Fixer des horaires précis, notamment par rapport aux repas, induit une certaine fatigue et des «vacances thérapeutiques». Donner tous les médicaments le matin peut couper la faim et favoriser une dénutrition. L'adhésion est donc l'élément clé pour définir le bon horaire de prise.

CONCLUSION

Il est donc possible d'améliorer l'efficacité de la l'évothyroxine de nos deux patients sans en augmenter la dose. Ceci est faisable en modifiant l'horaire, à la condition que cela ne pèse pas l'adhésion et qu'il n'y ait pas d'interaction avec d'autres médicaments, notamment au moment de l'absorption. On proposerait à la patiente de 79 ans une prise avant le repas du soir pour dimi-

nuer les interférences avec la nourriture, et au patient de 45 ans une prise au coucher pour augmenter l'effet et favoriser la régularité.

Les prescripteurs peuvent sans doute questionner plus souvent leurs patients sur la gestion quotidienne de leurs médicaments. Préciser les horaires de prises avec leur concours améliore la qualité, la sécurité et donc l'économicité des soins.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il est possible d'améliorer l'efficacité de certains traitements en tenant compte des rythmes biologiques, par exemple dans le domaine cardiovasculaire et le traitement de l'hypertension artérielle
- L'horaire de prise par rapport aux repas ne doit être contraignant que si cela apporte un réel bénéfice clinique, par exemple pour garantir l'efficacité de certains anti-infectieux
- L'adhésion médicamenteuse est prioritaire: un traitement efficace est un traitement qui est pris régulièrement, même si les modalités ne sont pas idéales

1 Office fédéral de la statistique : coûts et financement du système de santé. Disponible sur : www.bfs.admin.ch (consulté le 27 août 2020).

2 Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;66:43-8.

3 Portmann L. Comment prescrire les hormones thyroïdiennes ? Rev Med Suisse 2009;5:758-62.

4 *Buurma M, et al. Circadian rhythm of cardiovascular disease: the potential of chronotherapy with aspirin. Front Cardiovasc Med 2019;6:84.

5 **Hermida RC, et al. Bedtime

hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J 2019;ehz754. DOI:10.1093/eurheartj/ehz754.

6 *Bowles NP, et al. Chronotherapy for hypertension. Curr Hypertens Rep 2018;20:97.

7 Vanderweckene P, Epicum P, Krzesinski JM. Intérêt de la chronothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle. Rev Med Suisse 2012;8:1604-10.

8 Hermida RC, et al., Differing administration time-dependant effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives. Hypertension 2005;46:1060-8.

9 *Zhu LL, Zhou Q, Yan XF, Zeng S. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. Int J Clin Pract 2008;62:1560-71.

10 Dommer Schwallier J. Interactions entre médicaments et aliments. Pharmanuel 2014;147-64.

11 Desmeules J, Biollaz J, Bonnabry P, et al. Interactions des médicaments avec l'alimentation. Pharma-Flash 2002;29:17-20.

12 Leibovitch ER, Deamer RL, Sanderson LA. Food-drug interactions : careful drug selection and patient counseling can reduce the risk in older patients. Geriatrics 2004;59:19-33.

13 Monographies des médicaments concernés. Disponible sur : www.swissmedicinfo.ch

(consulté le 27 août 2020).

14 Schneider MP, Herzig L, Hegentobler Hampai D, Bugnon O. Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire. Rev Med Suisse 2013;9:1032-6.

15 Schneider MP, Locca JF, Bugnon O, Conzelmann M. L'adhésion thérapeutique du patient âgé ambulatoire : quels déterminants et quel soutien ? Rev Med Suisse 2006;2:664-70.

* à lire

** à lire absolument

Pharmacogénomique et aide à la prescription médicamenteuse

Dr EVRIM JACCARD^a, Dre CLAIRE REDIN^b, Pr FRANÇOIS GIRARDIN^c, Pr GÉRARD WAEBER^d, Pr JACQUES FELLAY^b et Pr PETER VOLLENWEIDER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2259-63

Suite aux progrès de la pharmacogénomique (PGx), le paradigme qui veut qu'une dose unique d'un médicament soit extrapolée à l'ensemble d'une population est appelé à évoluer. Une personnalisation de la prescription médicamenteuse en fonction de déterminants génomiques individuels permettrait d'augmenter l'efficacité et la tolérance aux traitements. En Suisse, tout médecin peut réaliser des tests PGx validés pour cinq médicaments actionnables qui sont: l'abacavir, la carbamazépine, les thiopurines (azathioprine), les fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capécitabine) et l'irinotécan. Une telle approche présuppose que les données PGx soient partagées avec des cliniciens formés et que des outils d'aide à la prescription puissent les orienter.

Pharmacogenomics: a toolbox to improve drug prescription

As a result of advances in pharmacogenomics (PGx), the paradigm that a single dose of a drug is extrapolated to an entire population is set to change. Personalising drug prescriptions according to individual genomic determinants would make it possible to increase the effectiveness and tolerance of treatments. In Switzerland, any doctor can prescribe validated PGx tests for five actionable drugs: abacavir, carbamazepine, thiopurines [azathioprine], fluoropyrimidines [5-FU, capecitabine] and irinotecan. Such an approach presupposes that PGx data are shared with trained clinicians and that prescribing aids can guide them.

INTRODUCTION

Le séquençage du génome humain, qui s'est achevé en 2003, a permis d'intégrer une nouvelle dimension de thérapeutique de précision à la médecine clinique. La génomique consiste à intégrer les informations obtenues du génome de l'individu dans sa prise en charge clinique. Son champ d'application s'élargit significativement, y compris en prévention primaire pour la stratification du risque de développer une maladie, dans le domaine de l'oncologie et la prise en charge ciblée des maladies rares, ou encore pour augmenter la sécurité et l'efficacité des prescriptions médicamenteuses.¹ Ce dernier aspect revêt une importance particulière puisque les effets indésirables médicamenteux (EIM) représentent une importante cause d'admission aux urgences (5-10% en Suisse comme à l'étranger) et de mortalité intrahospitalière (5^e cause aux États-Unis entre 1990 et 2010).¹⁻³

^aService de médecine interne, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne,

^bUnité de médecine de précision, Département des laboratoires, CHUV,

1010 Lausanne, ^cService de pharmacologie clinique, Département de médecine,

CHUV, 1011 Lausanne, ^dDépartement de médecine, CHUV, 1011 Lausanne

evrim.jaccard@chuv.ch | peter.vollenweider@chuv.ch

claire.redin@chuv.ch | jacques.fellay@chuv.ch

francois.girardin@chuv.ch | gerard.waeber@chuv.ch

La PGx (abréviation utilisée dans cet article pour désigner indifféremment la pharmacogénétique et la pharmacogénomique) repose sur l'utilisation d'informations tirées du génome afin d'individualiser la prescription médicamenteuse dans le but d'augmenter la proportion de patients qui prennent le bon médicament, à la bonne dose, prescrivent au bon patient, en minimisant les EIM et en optimisant l'utilisation des ressources disponibles (avec comme indicateur de performance le ratio différentiel de coût-efficacité ou Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)) (figure 1).⁴

VIGNETTE CLINIQUE

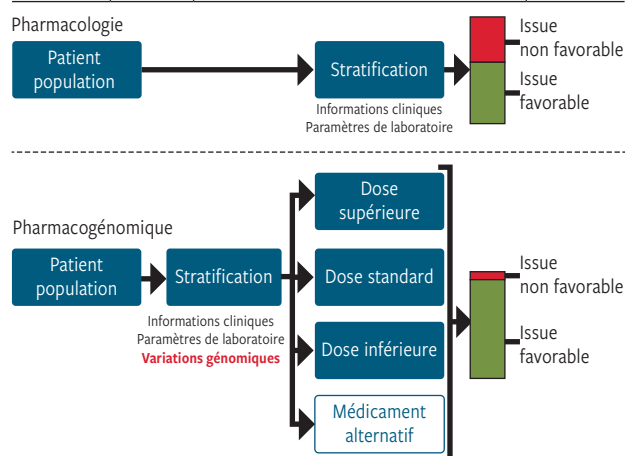
Une jeune femme adoptée d'origine cambodgienne se rend dans un centre d'urgences en raison de brûlures mictionnelles où une infection urinaire basse est diagnostiquée. Les informations figurant dans son dossier sont intégrées dans le système informatisé de l'hôpital. Y figure l'information sur un variant dans le gène codant pour la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) responsable d'une diminution marquée de l'activité de cette enzyme (60% de l'activité normale). Ce variant avait été mis en évidence lors d'une analyse génomique effectuée chez 23andMe afin de retrouver ses parents biologiques, puis confirmé par un test ciblé. Lorsque le médecin urgentiste suggère un traitement de nitrofurantoïne (Furadantine) dans le système de prescription de l'hôpital, il reçoit une alerte disant que le traitement choisi est contre-indiqué chez les personnes avec déficit en G6PD. Le système redirige le médecin vers une liste de traitements contre-indiqués parmi lesquels figurent également le triméthoprim et le sulfaméthoxazole (Bactrim). Un traitement de fosfomycine (Monuril) est prescrit comme alternative.

IMPORTANCE DE LA PHARMACOGÉNOMIQUE/ PHARMACOGÉNÉTIQUE

Les recommandations de dosage pour un médicament donné sont typiquement dérivées de la réponse moyenne, mesurée dans une population sélectionnée lors d'essais cliniques. Il y a toutefois une grande variabilité interindividuelle dans la réponse aux traitements allant d'une absence totale d'effet à une réponse exagérée, voire une overdose (par exemple codéine chez une mère allaitante et intoxication mortelle chez le nouveau-né qui est métaboliseur ultrarapide de la codéine en morphine avec dépression respiratoire).⁵ Étant donné que les facteurs génétiques sont responsables d'une fraction significative de la variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments, la PGx est une opportunité pour améliorer l'utilité, la sécurité, optimiser l'adéquation et l'efficacité des traitements.⁴ Les variants génétiques influencent les méca-

FIG 1

Comparaison schématique entre la prise en charge standard et la pharmacogénomique



(Adaptée de réf. 4).

nismes d'action aussi bien pharmacodynamiques que pharmacocinétiques, comme la bioactivation, la métabolisation, l'élimination et ces variants sont retrouvés dans des gènes codant pour des enzymes clés, tels thiopurine méthyltransférase (TPMT) et nudix hydrolase 15 (NUDT15) pour l'azathioprine ou le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) (métabolisation de la plupart des antipsychotiques, antidépresseurs, bêta-bloquants, de l'hydrocodone, l'oxycodone, et bioactivation de prodrogues comme la codéine ou le tamoxifène).

L'une des idées préconçues sur les tests pharmacogénétiques est qu'ils concernent avant tout des médicaments rares et coûteux, comme ceux utilisés dans le traitement du cancer. Cependant, des études récentes, effectuées respectivement chez > 7 millions de vétérans américains et > 44 000 participants de la biobanque estonienne, démontrent le contraire: dans les deux études, plus de 99% des individus étaient porteurs d'au moins un variant actionnable;^{6,7} > 50% des vétérans avaient reçu au moins un médicament «à risque» pour lequel le niveau d'évidence en faveur de son actionnabilité est élevé, et > 10%, trois médicaments ou plus.⁷ Une étude danoise relevait que 25% des médicaments qui avaient été prescrits à sa population en 2017 en ambulatoire étaient actionnables, un chiffre allant jusqu'à 62% chez les 45 à 79 ans.⁸ Le **tableau 1** définit quelques termes et notions élémentaires.

PHARMACOGÉNOMIQUE/PHARMACOGÉNÉTIQUE: ÉTAT DES LIEUX

Les tests génétiques sont utilisés depuis une vingtaine d'années pour anticiper la propension individuelle aux effets indésirables graves dans un certain nombre de situations emblématiques: 1) porteurs de variants dans les gènes *Ryanodine Receptor 1* (RYR1) et *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S* (CACNA1S) qui sont à risque accru d'hyperthermie maligne lorsqu'ils sont exposés à des anesthésiques inhalés ou à la succinylcholine; 2) porteurs de variants réduisant la fonction de la G6PD (cf. vignette clinique) qui ont une haute incidence d'anémie hémolytique lorsqu'ils sont exposés à

TABLEAU 1

Lexique des termes clés pour comprendre la pharmacogénomique/pharmacogénétique

IMG: interaction médicament-gène; PC: pharmacocinétique; PD: pharmacodynamique; PGx: pharmacogénomique/pharmacogénétique.

- **Variant**: position variable du génome pouvant ou non être associé à une pathologie
- **Actionnabilité**: probabilité d'effet clinique consécutif au choix du traitement ou à une adaptation de sa dose en fonction de l'effet pharmacologique d'un variant
- **Pharmacocinétique (PC)**: variabilité dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un médicament
- **Pharmacodynamique (PD)**: variabilité dans l'action du médicament non attribuable à des différences de PC (par exemple: changement de l'affinité du médicament pour son récepteur)
- **Pharmacogène**: gène dont on a constaté qu'il jouait un rôle dans la PC, la PD, ou les deux aspects de la réponse aux médicaments
- **Variant PGx actionnable**: variant génétique influençant la PC ou la PD d'un ou de plusieurs médicaments
- **Médicament actionnable**: médicament dont la PD ou la PC sont influencées par un ou plusieurs variants et pour lequel un ajustement de dose pourrait être nécessaire (quand il ne faut pas considérer un traitement alternatif)
- **Interaction médicament-gène (IMG)**: interaction entre un médicament et le produit d'un gène (par exemple sa protéine) menant à des altérations de sa PC/PD
- **Test PGx préemptif**: réalisation prospective, donc précédant la prescription d'un médicament à risque, d'un test PGx
- **Test PGx réactif**: réalisation a posteriori d'un test PGx chez des patients, une fois la prescription pour un médicament à risque établie

certaines médicaments dont la rasburicase, certains antimalariques ou antibiotiques et 3) porteurs de HLA-B*57:01 qui ont un risque élevé de développer une réaction d'hypersensibilité sévère à l'abacavir.⁹ En raison de l'explosion du nombre d'interactions médicament-gène (IMG) rapportées, plusieurs initiatives visant à faciliter l'adoption de la PGx en clinique et/ou orienter les cliniciens ont vu le jour (**tableau 2**) et mené à la création de registres pour les organiser. Parmi les registres les plus complets, on peut citer ceux du «Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium» (CPIC: cpicpgx.org/genes-drugs/), du Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), ainsi que la Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) (www.pharmgkb.org/) maintenus par l'université de Stanford. À titre d'exemple, le site PharmGKB recense 83 médicaments associés à des IMG, et pour lesquels des directives claires ont été édictées par les sociétés savantes (CPIC ou DPWG par exemple). Le **tableau 3** regroupe quelques médicaments actionnables fréquemment prescrits pour lesquels des directives cliniques existent.

L'adoption à plus large échelle de la PGx est fortement dépendante de trois éléments clés complémentaires, soit: 1) l'accumulation d'évidences scientifiques démontrant son utilité clinique; 2) la disponibilité des résultats des tests PGx, idéalement de manière préemptive plutôt que réactive¹⁰ et 3) un rapport coût-efficacité acceptable comparant la prise en charge habituelle (standard of care) à la nouvelle approche pharmacogénomique, justifiant la prise en charge de ces tests par l'assurance maladie de base (LAMal).

PHARMACOGÉNOMIQUE/PHARMACOGÉNÉTIQUE: ENJEUX ET BARRIÈRES

Ces dernières années, l'adoption de la PGx en clinique est restée relativement anecdotique. Les raisons sont multiples

**PREMIER ET SEUL ANALOGUE
DU GLP-1 ORAL AU MONDE**

Pour en savoir plus sur les
avantages de RYBELSUS®,
consultez le site www.rybelsus.ch

DÉPART VERS DE NOUVEAUX HORIZONS

**Pour les patients adultes
souffrant de diabète de type 2**



**Réduction du taux d'HbA_{1c} et
réduction du poids significativement
supérieures par rapport à Januvia®,
Jardiance® et Victoza®[§]**



**Avec RYBELSUS® jusqu'à 7 patients sur 10
ont obtenu un taux cible d'HbA_{1c} < 7 %¹**

RYBELSUS®
semaglutide tablets

GLP-1 = glucagon-like peptide-1

Référence: 1. RYBELSUS® Information professionnelle. www.swissmedinfo.ch

Information professionnelle abrégée Rybelsus® C: Sémaglutide 3 mg, 7 mg, 14 mg par comprimé. **I:** Rybelsus® 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. Voir la rubrique «Efficacité clinique» concernant les résultats des associations étudiées dans les essais cliniques et la sécurité cardiovasculaire. **PO:** La dose initiale de Rybelsus® est de 3 mg une fois par jour. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Si après au moins un mois de traitement l'effet hypoglycémiant est insuffisant avec 7 mg (dose d'entretien), la dose peut être augmentée à une dose d'entretien maximale de 14 mg une fois par jour. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez des patients âgés, ni lors d'insuffisance hépatique ou rénale. Rybelsus® est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. Rybelsus® doit être pris à jeun et être avalé entier avec de l'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la «Composition». **PR:** Rybelsus® ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. En cas de suspicion de pancréatite, Rybelsus® doit être arrêté. Les patients traités par Rybelsus® en association à une sulfonylurée ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Les patients présentant des antécédents de rétinopathie diabétique doivent faire l'objet d'un suivi attentif. **IA:** Le sémaglutide retarde la vidange gastrique ce qui est susceptible d'influencer le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. **EI:** Très fréquents: hypoglycémie en cas d'utilisation avec insuline ou sulfonylurée, nausées, diarrhée. Fréquents: hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, flatulences, lipase augmentée, amylase augmentée, fatigue. Occasionnels: augmentation de la fréquence cardiaque, éructations, lithiase biliaire, perte de poids. Rares: réactions anaphylactiques. **P:** 3 mg: emballages de 30 comprimés. 7 mg: emballages de 30 et 90 comprimés, 14 mg: emballages de 30 et 90 comprimés (B). Version 1.0. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedinfo.ch.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, voir l'Information professionnelle Rybelsus® sur www.swissmedinfo.ch.

[§]RYBELSUS® n'est pas indiqué pour la réduction du poids.

CH20RYB00026



Novo Nordisk Pharma AG
Thurgauerstrasse 36/38
8050 Zurich

Téléphone: 044 914 11 11
Téléfax: 044 914 11 00
www.novonordisk.ch

RYBELSUS®
semaglutide tablets

TABEAU 2 Liste de registres et ressources éducatives clés

*Projet soutenu par l'université de Genève, les HUG, le CHUV, l'université de Lausanne (UNIL), Unisanté, l'Inselspital, Health2030 et l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL).

CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG: Dutch Pharmacology Working Group; FDA: Food and Drug Administration; IMG: interaction médicament-gène; PGx: pharmacogénomique/pharmacogénétique; PharmGKB: Pharmacogenomics Knowledge Base; PharmVar: Pharmacogene Variation; U-PGx: Ubiquitous Pharmacogenomics.

Institution/Entité; Nom	Lien (URL)	Description
PharmGKB, Standford, États-Unis	www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations	Liste l'ensemble des IMG et leurs directives internationales associées (par exemple par le CPIC ou le DPWG). Nombreux liens vers des ressources éducatives
Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Standford, États-Unis	cpicpgx.org/genes-drugs/	Partenariat entre PharmGKB et le Pharmacogenomics research network. Ressources complémentaires à celles de PharmGKB. Consortium publiant des guidelines cliniques
Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx, EU) and Dutch Pharmacology Working Group (DPWG)	upgx.eu/guidelines/	Équivalent du CPIC en Europe. Lien vers un cours Coursera online sur la médecine personnalisée et la PGx
US Food and Drug Administration (FDA)	www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations	Recommandations de test PGx et mises en garde associées à 107 médicaments
Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium	www.pharmvar.org/	Base de données de variants PGx, spécialement axée sur les haplotypes/diplotypes
My Drug Genome, Vanderbilt, États-Unis	www.mydruggenome.org	Ressources éducatives sur la pharmacogénomique
Frontliners*, Suisse	www.frontliners.ch	Formation postgraduée en médecine de précision et PGx destinée aux professionnels de la santé de premier recours qui sera progressivement déployée dès 2021

TABEAU 3 Interactions médicament-gène impliquant les prescriptions les plus fréquentes

Le tableau mentionne celles pour lesquelles des guidelines ont été édictées par le CPIC ou le DPWG.

En gras: IMG actuellement couvertes par les assurances maladie en Suisse.

*IMG; ^aDirective CPIC; ^bDirectives DPWG restituées aux patients et cliniciens dans le programme PREDICT de l'université de Vanderbilt aux États-Unis.

ATC: antidépresseurs tricycliques; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CYP: cytochrome; DPWG: Dutch Pharmacology Working Group; G6PD: glucose-6-phosphate déshydrogénase; HLA: Human Leukocyte Antigen; IMG: interactions médicament-gène; NUDT15: nudix hydrolase 15; TPMT: thiopurine méthyltransférase; UGT1A1: UDP glucuronosyltransférase 1 A1; VKORC1: Vitamin K Epoxide Reductase Complex.

Gène	Médicaments d'intérêt pour le praticien
CYP2C19	Clopidogrel ^{a,b,*} , citalopram ^{a,b,*} , escitalopram ^{a,b,*} , lansoprazole ^{a,b} , oméprazole ^{a,b} , pantoprazole ^b , sertraline ^{a,b,*} , ATC ^a
CYP2C9	Célécoxib ^a , warfarine ^{a,b,*}
CYP2D6	ATC ^{a,b} , codéine ^{a,b,*} , fluvoxamine ^{a,*} , halopéridol ^b , métoprolol ^b , ondansétron ^{a,*} , paroxétine ^{a,b,*} , tamoxifène ^{a,b} , tramadol ^{b,*} , venlafaxine ^b , zuclopenthixol ^b
CYP3A5	Tacrolimus ^{a,b,*}
DPYP	Capécitabine ^{a,b} , fluoro-uracile ^{a,b}
NUDT15	Azathioprine ^{a,b} , mercaptopurine ^{a,b}
SLCO1B1	Atorvastatine ^b , simvastatine ^{a,b,*}
TPMT	Azathioprine ^{a,b} , mercaptopurine ^{a,b}
UGT1A1	Irinotécane ^b
CYP4F2	Warfarine ^{a,*}
VKORC1	Warfarine ^{a,b,*} , acénocoumarol ^b
G6PD	Rasburicase ^{a,*}
HLA-A	Carbamazépine ^a
HLA-B	Abacavir ^{a,b} , allopurinol ^{a,*} , carbamazépine ^a , flucloxacilline ^b

et on peut citer: la difficulté d'agréger, de contrôler et d'interpréter des résultats de recherche afin d'aboutir à une liste unique d'IMG faisant consensus; les défis liés à l'information éclairée du patient, afin d'obtenir son consentement en amont du génotypage; la difficulté à générer des données fiables et de manière préemptive puis à en informer le patient en retour.¹⁰ Il incomberait ensuite à ce dernier de rendre ou non ses données accessibles via son dossier électronique et/ou de consentir à leur intégration dans son dossier médical électronique (DME), permettant ainsi aux cliniciens (infirmier-ère, pharmacien-ne, médecin) d'y accéder de manière sécurisée et décentralisée. Les défis liés à l'intégration de telles données dans le DME et aux aides à la prescription qu'il est nécessaire de fournir aux cliniciens sont abordés dans un autre article de cette série. L'adoption de la PGx en clinique dépendra aussi fortement de son acceptation générale par les patients et les professionnels de santé. Les cliniciens qui n'auraient que peu de connaissances de la génétique en général¹¹ devront être formés à l'interprétation et à l'utilisation de telles données avec un soutien par des outils d'aide à la décision, actuellement en cours de développement. De tels outils permettront aussi de partager des directives cliniques.¹² Il sera également essentiel d'informer la population et les principaux décideurs (y compris assureurs et responsables politiques) de l'utilité clinique de la PGx afin que son acceptation se renforce et que sa prise en charge soit assurée.

PHARMACOGÉNOMIQUE/PHARMACOGÉNÉTIQUE DANS LE MONDE ET EN SUISSE: QUO VADIS?

Les évidences s'accumulent en faveur de l'utilisation de tests PGx au moment de la prescription d'un médicament actionnable, en particulier chez les patients à risque d'EIM (patients âgés, situations de polymédication).^{8,9,11} Des études récentes ont en outre démontré la rentabilité du dépistage PGx par

panels par rapport aux tests sur gène unique,¹³ ou encore des économies effectuées dans certaines situations cliniques, avec ou sans test PGx.^{14,15} Ces évidences proviennent souvent de quelques grands centres ou consortia disposant d'un programme de recherche visant l'implémentation de la PGx en clinique. On peut notamment citer le consortium européen Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx), le consortium américain Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network dont l'université de Vanderbilt et son programme PREDICT font partie. Ce dernier recherche par exemple la présence de 33 variants dans 8 gènes avec restitution d'informations aux patients et cliniciens pour une liste de 16 médicaments (marqués d'un astérisque dans le **tableau 3**). En Suisse, à ce jour, les tests PGx réactifs dans le cadre de prescriptions concernent 5 médicaments actionnables (abacavir, carbamazépine, thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine), fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capécitabine), irinotécan) et sont couverts par les caisses maladie (version 3.0 de la liste publiée par la Société suisse de pharmacologie et toxicologie cliniques (SSPTC) du 11 juillet 2019, voir aussi **tableau 3**).

La démocratisation en cours des tests PGx dans le monde et en Suisse met en lumière le besoin de formation des cliniciens qui est indispensable à l'acceptation et la mise en pratique de la PGx. Celui-ci a conduit à l'émergence d'un projet multi-institutionnel visant à mettre sur pied un programme de formation post-gradué en médecine génomique et PGx qui sera déployé dès 2021 en Suisse (**tableau 2**). Il permettra aux praticiens de première ligne (infirmier-ère de pratique avancée, pharmacien-ne, médecin), les *Frontliners*, de développer des compétences innovantes et disruptives.

CONCLUSION

La PGx, dont l'utilité clinique est démontrée dans un nombre croissant de situations, a le potentiel d'augmenter l'efficacité et la sécurité des médicaments. L'extension des modalités de

remboursement en clinique reste à définir. Les critiques initiales sur ses coûts deviennent moins pertinentes au fur et à mesure de la démonstration de sa rentabilité, que ce soit pour des panels PGx ou pour des tests réactifs versus préemptifs. Pour faciliter son adoption en Suisse, il est essentiel d'identifier comme prioritaire le développement de la PGx en médecine interne générale. La loi et l'ordonnance sur les analyses génétiques donnent en effet à tout médecin la compétence de réaliser les tests pharmacogénétiques validés par la SSPTC, et de transmettre les résultats aux patients. L'implication des services de génétique et de pharmacologie clinique n'est pas obligatoire en soi, même s'il est évidemment toujours utile de pouvoir faire appel aux spécialistes en cas de doute. Cette transition permettra d'accompagner les questionnements éthiques majeurs, étroitement liés au domaine des tests génétiques et d'augmenter la prescription de ces tests et leur acceptation par les patients.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- À mesure que son champ d'application s'élargira, la pharmacogénomique/pharmacogénétique (PGx) constituera un nouvel outil à même de réduire le nombre d'admissions aux urgences ou la mortalité intrahospitalière liée aux effets indésirables médicamenteux
- La sensibilisation de la population et la formation des cliniciens sont essentielles à l'implémentation de la PGx dans la routine clinique
- Dès la fin 2021, les cliniciens auront la possibilité d'acquérir des compétences innovantes en participant à une formation postgradué en médecine de précision et PGx dans le cadre du projet *Frontliners*

1 *Manolio TA, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care. *Lancet* 2019;394:511-20.

2 Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015;38:437-53.

3 Wasserfallen JB, et al. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001;12:442-7.

4 Alessandrini M, Chaudhry M, Dodgen TM, Pepper MS. Pharmacogenomics and Global Precision Medicine in the Context of Adverse Drug Reactions: Top 10 Opportunities and Challenges for the Next Decade. *Omics J Integr Biol* 2016;20:593-603.

5 Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.

6 Reisberg S, et al. Translating genotype data of 44,000 biobank participants into clinical pharmacogenetic recommendations: challenges and solutions. *Genet Med* 2019;21:1345-54. DOI: 10.1038/s41436-018-0337-5.

7 Chanfreau-Coffinier C, et al. Projected Prevalence of Actionable Pharmacogenetic Variants and Level A Drugs Prescribed Among US Veterans Health Administration Pharmacy Users. *JAMA Netw Open* 2019;2:e195345.

8 Lunenburg CATC, Hauser AS, Ishtiaq-Ahmed K, Gasse C. Primary Care Prescription Drug Use and Related

Actionable Drug-Gene Interactions in the Danish Population. *Clin Transl Sci* 2020;13:798-806.

9 **Roden DM, et al. Pharmacogenomics. *Lancet Lond Engl* 2019;394:521-32.

10 Weitzel KW, Cavallari LH, Lesko LJ. Preemptive Panel-Based Pharmacogenetic Testing: The Time is Now. *Pharm Res* 2019;34:1551-5.

11 Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Hum Genomics* 2019;13:39.

12 Hinderer M, et al. Integrating clinical decision support systems for pharmacogenomic testing into clinical routine – a scoping review of designs of user-system interactions in recent system development. *BMC Med Inform Decis Mak*

2017;17:81.

13 Van Driest SL, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:423-31.

14 Deenen MJ, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin* 2016;34:227-34.

15 Saldivar JS, et al. Initial assessment of the benefits of implementing pharmacogenetics into the medical management of patients in a long-term care facility. *Pharmacogenomics Pers Med* 2016;9:1-6.

* à lire

** à lire absolument

Effets indésirables immunomédiés des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire: point de vue de l'interniste

Dr CHRISTOPHE CISAROVSKY^a, Dre VANESSA KRAEGE^a, Dr MICHEL OBEID^b et Dr ANTOINE GARNIER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2264-70

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) ont radicalement changé la prise en charge oncologique en améliorant significativement le pronostic ainsi que la survie de nombreux patients, même à un stade avancé ou métastatique. Une partie des patients traités peuvent développer des effets indésirables immunomédiés avec un spectre de toxicités pouvant atteindre tous les organes, de façon isolée ou simultanée, avec une sévérité et une chronologie variables en fonction du traitement utilisé et des caractéristiques de chaque patient. Nous proposons ici la conduite à tenir du médecin interniste, généraliste ou urgentiste devant les toxicités digestives, cardiaques et pulmonaires.

Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors: an internist /general practitioner's point of view

Immune checkpoint inhibitors have radically changed oncology by significantly improving prognosis and survival of many patients, even at an advanced or metastatic stage. Some patients undergoing immunotherapy develop adverse immune-related events, presenting a toxicity spectrum that can affect any organ, separately or simultaneously, with different intensities depending on the treatment used and patient characteristics. We hereby suggest a diagnostic and therapeutic approach that any internist, general practitioner or emergency doctor should have facing digestive, cardiac and pulmonary toxicities.

INTRODUCTION

L'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) consiste en l'administration d'anticorps monoclonaux empêchant l'interaction entre les récepteurs Cytotoxic T-Cell Antigen-4 (CTLA-4) et Cluster of Differentiation 28 (CD28) d'une part, et entre les protéines Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) et Programmed Cell Death 1 (PD-1) d'autre part.¹ Ils restaurent une immunité antitumorale et permettent d'obtenir des rémissions complètes durables.² Ils sont approuvés en Suisse pour de multiples indications couvrant plusieurs types de cancers (**tableau 1**). En conséquence, les effets indésirables immunomédiés (EIIM) sont en nette augmentation et susceptibles de fortement croître.

Cet article se focalise sur ceux notamment rencontrés en médecine interne générale: les toxicités digestives (hépatite, colite et pancréatite), cardiaques (myocardite) et respiratoires (pneumonite).

GÉNÉRALITÉS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES

En fonction de la molécule et de la combinaison utilisée, les EIIM peuvent être de nature précoce ou tardive, de bas ou de haut grade, touchant simultanément un ou plusieurs organes. En termes de réactions immédiates bénignes, nous retrouvons notamment: nausées, céphalées, frissons, fièvre, dorsalgies. Toutefois, la majorité des patients peuvent présenter les EIIM dès la quatrième semaine de traitement avec un taux nettement plus élevé, autour de 50 à 60%, chez les patients recevant un traitement anti-CTLA4 par ipilimumab. Ce taux est cependant moins élevé avec les anti-PD-1/PD-L1, qui sont globalement mieux tolérés, avec un taux d'EIIM avoisinant les 5 à 20%. Le **tableau 2** détaille l'incidence des EIIM selon le type d'immunothérapie. Leur sévérité s'évalue selon le système Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): du grade 1, asymptomatique, au grade 5, le décès. La mortalité attribuable aux traitements par IPCI est d'environ 1%, inférieure aux chimiothérapies standards.³ Finalement, les IPCI n'augmentent pas le risque infectieux, sauf en cas de toxicité immune nécessitant une corticothérapie ou des traitements immunosuppresseurs.⁴

PRISE EN CHARGE INITIALE GÉNÉRALE

La prise en charge d'une toxicité sur IPCI se fera en cinq étapes: 1) évoquer un possible EIIM; 2) établir la sévérité et

TABLEAU 1	Indications des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
-----------	---

Ce tableau mentionne les indications au stade métastatique, récidivant ou réfractaire, en première ou deuxième ligne de traitement.
dMMR: déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN; MSI-H: haute instabilité microsatellitaire.

- Mélanome
- Cancer du poumon non à petites cellules
- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
- Carcinome rénal à cellules claires
- Lymphome de Hodgkin
- Carcinome urothélial
- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique
- Cancer colorectal avec dMMR ou MSI-H

^aService de médecine interne, Département de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService d'immunologie et allergie, Département de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne
christophe.cisarovsky@chuv.ch | vanessa.kraege@chuv.ch
michel.obeid@chuv.ch | antoine.garnier@chuv.ch



**MOINS
DE JOURS DE
MIGRAINES.^{1,2}
DES PREUVES
SUR PLUSIEURS
ANNÉES.^{*,3}**

LA VRAIE

PRÉVENTION**

**Plus de preuves
que jamais^{*,3}**

NOVARTIS

aimovig® | **take life back**
erenumab

* Basé sur le volume croissant de la banque de données de l'étude d'extension en ouvert en cours Ashina M et al. Neurology 2020; 94(15 Suppl): 1203. ** Information professionnelle Aimovig®. Mise à jour en août 2020. www.swissmedicinfo.ch
Catégorie «Primary & Speciality»

Références: 1. Goadsby PJ et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017; 377(22): 2123-2132. 2. Tepper S et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017; 16(6): 425-434. 3. Ashina M et al. Sustained efficacy and long-term safety of Erenumab in patients with episodic migraine: 4+ year results of a 5-year, open-label treatment period. Neurology 2020; 94(15 Suppl): 1203.

Aimovig® C: Solution injectable pour injection sous-cutanée (seringue préremplie et stylo prérempli). 1 seringue préremplie ou 1 stylo prérempli à 1 ml contient 70 mg ou 140 mg d'érenumab. **I:** Traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte, pour autant qu'il soit indiqué. **P:** Une dose d'Aimovig de 70 mg sous forme d'injection sous-cutanée une fois par mois est recommandée. Chez les patients montrant une efficacité insuffisante avec cette posologie, cette dernière peut être augmentée à 140 mg une fois par mois tant qu'une efficacité supérieure est ainsi démontrée. Instructions détaillées et groupes particuliers de patients, voir www.swissmedicinfo.ch. **Ct:** Hypersensibilité au principe actif érenumab ou à l'un des excipients selon la composition. **PE:** Le capuchon amovible contient du latex de caoutchouc naturel qui peut provoquer des réactions allergiques. Des réactions d'hypersensibilité sévères, y compris un rash, un angioedème et des réactions anaphylactiques, ont été signalées avec Aimovig depuis sa commercialisation. Aimovig peut provoquer des constipations suivies de graves complications. Les patients qui prennent Aimovig doivent donc faire l'objet d'une surveillance permettant de déceler les signes d'une constipation grave et recevoir un traitement clinique approprié. La prise concomitante de médicaments associés à une motilité gastro-intestinale réduite peut accroître le risque de constipation grave et de complications potentielles. La sécurité et l'efficacité d'Aimovig chez les enfants et les adolescents n'ont pas été étudiées. Il n'existe pas de données sur la sécurité pour les patients souffrant de certaines maladies cardiovasculaires graves. Aimovig ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement, sauf en cas de nécessité absolue. Pour les détails, voir www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Aimovig n'a eu aucune influence sur la pharmacocinétique du sumatriptan ni sur celle d'un contraceptif oral d'association contenant de l'éthinylestradiol et du norgestimate. L'érenumab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Des interactions avec des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 sont donc improbables. Détails sur www.swissmedicinfo.ch. **EI:** Fréquents: constipation, démangeaisons, crampes musculaires, réactions au site d'injection (douleurs, érythème ou démangeaisons). Détails sur www.swissmedicinfo.ch. **Pr:** Solution injectable en seringue préremplie: 1 seringue préremplie de 70 mg ou 140 mg. Solution injectable en stylo prérempli: 1 stylo prérempli de 70 mg ou 140 mg. Catégorie de remise: B. Pour de plus amples informations, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch. V-04 - Août 2020.

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstofli 14, 6343 Rotkreuz, Tel.: 041 763 71 11

TABEAU 2 Incidence des toxicités des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et approche diagnostique initiale

Définition: Incidence = nombre de nouveaux cas par rapport à la taille de la population étudiée et pendant la durée des études cliniques.

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; CMV: cytomégalovirus; CTLA-4: Cytotoxic T-Cell Antigen-4; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EVALI: E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury; FSC: formule sanguine complète; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; LBA: lavage broncho-alvéolaire; LDH: lactate déshydrogénase; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis; N/A: non attribuable; NT-proBNP: N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; SAM: syndrome d'activation macrophagique (ou syndrome hémophagocytaire); TP: temps de prothrombine.

Atteintes	Incidence			Diagnostics différentiels	Bilan initial
	Anti-CTLA4	Anti-PD-1 /PDL1	Combinaison		
Colite	8,0-22,0%	1,0-3,0%	11,0-13,0%	• Infections (<i>C. difficile</i> , CMV, bactérienne), colite ischémique, médicaments (AINS), MICI	FSC, tests hépatiques, CRP, TSH, PCR entéropathogènes dans les selles, hémocultures, gazométrie avec lactate, lipase, urée, créatinine, Na, K, sédiment urinaire
Hépatite	3,0-4,0%	2,0-6,0%	15,0-19,0%	• Progression oncologique (tumeur primaire, métastase, carcinose péritonéale), hépatite (alcool, médicamenteux, viral, autoimmun, NASH), cirrhose décompensée, thrombose porte, SAM, cholangite	• FSC, bilan de la crase (TP), tests hépatiques, albumine, ferritine, hépatites virales, lipase, urée, créatinine, Na, K, sédiment urinaire
Pancréatite	N/A	N/A	N/A	• Progression oncologique, cholélithiase ou cholédocholitiase, alcool, toxicité médicamenteuse, pancréatite auto-immune à IgG4	• FSC, urée et créatinine, tests hépatiques et pancréatiques, triglycéride, calcium, LDH, glycémie, gazométrie avec lactate
Myocardite	0,1%	0,4%	1,3%	Syndrome coronarien aigu, embolie pulmonaire, dissection aortique, péricardite, tachy-bradyarythmie, hyperthyroïdie, maladie de Takotsubo, hypertension maligne, myosite, insuffisance rénale chronique, traitement oncologique (anti-HER2 comme le trastuzumab, anthracycline comme la doxorubicine)	• Biomarqueurs cardiaques (troponine T et I, NT-proBNP), CK, ECG, radiographie du thorax, échocardiographie transthoracique, ±IRM cardiaque, ±PET-CT cardiaque
Pneumonite	2,0%	2,0-5,0%	6,5-7,0%	Progression oncologique (tumeur primaire, métastase, carcinose pleurale, lymphangite carcinomateuse), pneumonie infectieuse ou post-radique, pneumopathie interstitielle, exacerbation BPCO, épanchement pleural, œdème aigu du poumon, chimiothérapie, traitement par anti-EGFR, cigarette électronique (EVALI)	• FSC, créatinine, troponine T et I, NT-proBNP, d-dimères, gazométrie avec lactate, oxymétrie de pouls, radiographie du thorax, culture d'expectoration, LBA, PCR germes atypiques, hémocultures, antigènes urinaires

(Adapté de réf. 3,7,12).

extension des EIIM et compléter le bilan; 3) écarter les autres diagnostics différentiels (DD); 4) mettre en suspens l'IPCI avec introduction d'une corticothérapie ou d'un immunosuppresseur si besoin; 5) assurer un suivi immuno-oncologique et évaluer la réponse au traitement.⁵ Le **tableau 2** présente les principaux DD des EIIM digestifs, cardiaques et pulmonaires.⁶

Le bilan résumé dans le **tableau 3** comprend une évaluation de la fonction hépatorenale, la recherche d'un syndrome inflammatoire et une recherche microbiologique dirigée dans le cadre du DD.

Un EIIM de grade 1 peut se traiter en ambulatoire sans qu'il soit nécessaire de suspendre le traitement et avec un suivi rapproché. Un EIIM de grade 2 sans comorbidité importante nécessite une pause de l'IPCI avec parfois une corticothérapie orale et un suivi plus rapproché. Cependant, un patient fragile ou avec un EIIM de grade 3 ou 4 nécessite une hospitalisation, une corticothérapie intraveineuse, voire l'adjonction d'un deuxième traitement immunosuppresseur. Le **tableau 3** résume la conduite à tenir selon le grade.

TOXICITÉ DIGESTIVE

Le système digestif est le plus touché par les EIIM, de la simple diarrhée (jusqu'à 54% des patients) à l'entérocolite

sévère, compliquée d'une perforation intestinale. Ils sont plus fréquents en cas de traitement par anti-CTLA-4 seul (ipilimumab) ou en combinaison.

Colite

La colite est l'effet indésirable le plus fréquent de l'ipilimumab (incidence jusqu'à 22%) et constitue la première cause de mortalité sous anti-CTLA-4. Elle se manifeste généralement entre la cinquième et dixième semaine, mais elle peut apparaître ou récidiver longtemps après la fin du traitement.

Le DD doit inclure les colites infectieuses (*Clostridium difficile*, entéropathogènes, cytomégalovirus (CMV)) ou ischémiques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et l'hyperthyroïdie. En plus d'un bilan infectieux, un CT-scan est indiqué. Il pourra montrer un épaississement diffus de la paroi colique, un engorgement des vaisseaux mésentériques et une dilatation colique. En présence d'une colite de grade ≥ 2 (à savoir plus de 4 selles/jour), une colonoscopie et/ou rectosigmoïdoscopie doit être réalisée. Elle permet d'établir le diagnostic, la sévérité de l'atteinte et la possibilité de reprise de l'IPCI. L'histologie est différente de celle des MICI.⁷ La présence d'une atteinte sévère de la muqueuse, avec la présence d'ulcère, d'érosion, d'œdème important, de pancolite ou de saignement est une indication à l'introduction précoce d'une deuxième ligne d'immuno-

TABEAU 3

Investigations spécifiques des toxicités des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et résumé de l'approche thérapeutique

Grades CTCAE : **colite**: G1: < 4 selles/j, G2: ≥ 4 selles/j, G3: ≥ 7 selles/j, G4: menace vitale; **hépatite**: G1: ASAT/ALAT < 3x la norme supérieure (NS) et/ou bilirubine totale < 1,5x la NS, G2: ASAT/ALAT > 3x et < 5x la NS et/ou bilirubine totale > 1,5x et < 3x la NS, G3: ASAT/ALAT > 5-20x la NS et/ou bilirubine totale 3-10 x la NS, G4: ASAT/ALAT > 20 x la NS et/ou bilirubine totale > 10x la NS; **pancréatite**: G1: nihil, G2: élévation de la lipase/amylase ou découverte radiologique, G3: vomissement et douleurs importantes nécessitant une intervention médicale (antalgies, nutrition), G4: menace vitale; **myocardite**: G1: asymptomatique, élévation des enzymes cardiaques et/ou anomalies ECG, G2: idem G1 + symptômes légers, G3: idem G1 + symptôme au moindre effort, G4: idem G1 + symptômes au repos et menace vitale; **pneumonite**: G1: asymptomatique, atteinte radiologique d'un lobe ou < 25% du parenchyme pulmonaire, G2: symptômes légers, atteinte radiologique ≥ 1 lobe ou 25-50% du parenchyme pulmonaire, G3: symptômes sévères, atteintes radiologiques > 50% du parenchyme pulmonaire, oxygénothérapie nécessaire, G4: insuffisance respiratoire.

AChR: Acetylcholine Receptor; ALAT: alanine aminotransférase; ANA: anticorps antinucléaire; ANCA: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; ASAT: aspartate aminotransférase; CK-MB: créatine kinase-Myocardial Band; CS: corticostéroïdes; G1-4: grade 1-4; ERCP: Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography; IPCI: inhibiteur de points de contrôle immunitaire; IS: immunosuppresseur; LBA: lavage broncho-alvéolaire; LDH: lactate déshydrogénase; LKM1: Liver Kidney Microsome 1; N/A: non attribuable; PBF: ponction-biopsie du foie; PCP: *Pneumocystis jirovecii pneumonia*; SMA: Smooth Muscle Actin; US: ultrason.

Atteintes	Investigations spécifiques	Facteurs diagnostiques, prédictifs ou pronostiques	Traitement hospitalier dès:	Traitement Grade 1-2	Traitement Grade 3-4
Colite	Dès G2: CT-scan, colonoscopie ± rectosigmoïdoscopie + biopsie colique	Lactoferrine (sévérité), calprotectine (sévérité et suivi), image endoscopique, résultat histopathologique	G2 chez le patient fragile ou dès G3	<ul style="list-style-type: none"> Dès G1: pause IPCI, hydratation Dès G2: CS PO 0,5-1 mg/kg ou budésonide 9 mg 	Avis du spécialiste, CS IV 1-2 mg/kg, ± IS (infliximab ou védolizumab si atteinte sévère) ± antibiotiques
Hépatite	Dès G2: hépatites auto-immunes (ANA, IgG totale, anti-SMA, anti-actine, anti-mitochondrie, anti-LKM1), US Doppler, CT-scan, IRM, ± PBF	<ul style="list-style-type: none"> Cholangite associée Résistance aux stéroïdes Critères histopathologiques: foyer nécrotique, destruction des voies biliaires 	G3 ou avant si hépatopathie	<ul style="list-style-type: none"> Dès G1: pause IPCI Dès G2: CS PO 1 mg/kg 	Avis du spécialiste, CS PO ou IV 1-2 mg/kg, ± IS
Pancréatite	Dès G3: CT-scan ou IRM, ERCP, pancréatite auto-immune (anticorps anti-ilôts et du C-peptide)	N/A	Lipase ou amylase ≥ 2x la norme (G2) et/ou symptomatique (G3)	Pas de pause IPCI, surveillance clinico-biologique, pas de CS	Avis du spécialiste: <ul style="list-style-type: none"> Si G3 asymptomatique: poursuite IPCI Si G3 symptomatique: CS, pas d'IS, ± insuline
Myocardite	Dès G1: biomarqueurs cardiaques (CK-MB, troponine I et T), test d'effort, coronarographie, IRM ou PET-CT cardiaque, biopsie myocardique si possible, LDH, ANCA, anti-AChR si ptosis	Anomalie de cinétique segmentaire nouvelle sans coronaropathie, âge > 75 ans, sexe féminin, cardiopathie sous-jacente, résistance aux stéroïdes, installation fulminante, combinaison IPCI	G1	Dès G1: pause IPCI, hospitalisation en centre de coronarographie, avis du spécialiste, CS IV 2 mg/kg et télémétrie	Avis du spécialiste, méthylprednisolone IV 0,5 à 1 g pour 3 jours, ± IS
Pneumonite	Dès G2: CT-scan, bronchoscopie, LBA ± biopsie pulmonaire	Infiltrats radiologiques des lobes inférieurs, focaux et épargnant l'espace sous-pleural	G2 chez le patient fragile ou dès G3	<ul style="list-style-type: none"> Dès G1: pause IPCI Dès G2: ± antibiotiques et/ou prophylaxie PCP et/ou CS PO 1 mg/kg 	Avis du spécialiste, CS IV 2-4 mg/kg ± IS ± antibiotiques

(Adapté de réf. 3,7).

suppression par infliximab ou védolizumab, sans attendre la réponse aux stéroïdes.⁸

Le dosage de la lactoferrine et de la calprotectine fécale peut aider à déterminer la sévérité de la colite et par conséquent l'urgence d'une colonoscopie. En cas de test positif, une colite est retrouvée avec une sensibilité de 90% et 86%, respectivement. Un taux élevé de calprotectine ou de lactoferrine fécale est fortement associé aux colites sévères. L'évolution de leurs valeurs permet donc de suivre la réponse thérapeutique.⁸

Hépatite

L'hépatite est le plus souvent asymptomatique et diagnostiquée lors de contrôle sanguin. Si elle se développe sur un foie cirrhotique ou une autre hépatopathie, elle peut évoluer plus rapidement de manière défavorable. Elle apparaît typiquement après 3 à 9 semaines et se résout après 2 semaines de traitement adapté. Elle est responsable de 22% de la mortalité en lien avec les IPCI de type anti-PD-1/PD-L1.

Le diagnostic différentiel inclut la progression oncologique, l'hépatite virale ou alcoolique, la thrombose porte ou la décompensation de cirrhose. Les investigations nécessitent un CT-scan. La biopsie hépatique est réservée aux hépatites cortico-réfractaires ou de grade 3 à 4 (aspartate aminotransférase (ASAT)/alanine aminotransférase (ALAT) ou bilirubine totale supérieur à 5 fois la norme). Elle permet de confirmer l'étiologie et la sévérité, ainsi que de guider la thérapie.³

Autres atteintes digestives

Dix à quinze pour cent des patients, principalement sous anti-CTLA-4, présentent une atteinte immunitaire du pancréas exocrine. Elle est souvent asymptomatique et ne nécessite pas de traitement. Une atteinte endocrine par destruction des cellules bêta générant un diabète de type 1 insulino-dépendant est rare. D'autres atteintes digestives comme la cholangite, la gastrite ou l'entérite sont décrites mais moins bien connues. Elles se traitent le plus souvent de façon symptomatique, parfois en association avec une antibiothérapie.³

TOXICITÉ CARDIAQUE

Les effets indésirables cardiaques incluent la myocardite, la péricardite, les troubles de la conduction cardiaque, la maladie de Takotsubo, la coronaropathie, l'insuffisance cardiaque, le choc cardiogénique ou encore des vasculites des petits et gros vaisseaux.

Myocardite

Rare, l'incidence de la myocardite est probablement sous-estimée et, toute immunothérapie confondue, elle est la première cause de mortalité liée aux IPCI (jusqu'à 67%).⁹ Elle se manifeste dans les deux à six premières semaines de traitement par une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme, une élévation des enzymes cardiaques ou de modifications de l'ECG.

Le diagnostic différentiel inclut le syndrome coronarien aigu, la péricardite, la dissection aortique, l'embolie pulmonaire, la cardiotoxicité de certains traitements oncologiques (anthracycline, anticorps monoclonaux anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)) et l'hyperthyroïdie. Les investigations complémentaires comprennent l'échocardiographie transthoracique, l'IRM cardiaque et le PET-CT surtout pour les atteintes précoces sans lésions visibles à l'IRM.¹⁰ La troponine I est plus spécifique et sensible par rapport à la troponine T et permet d'éviter les faux positifs d'origine squelettique extracardiaque très fréquemment retrouvés dans le cas de myosite associée.¹⁰ En effet, près de 40% des patients présentent également une myosite. Jusqu'à 10% des patients présentent une myasthénie grave concomitante, raison pour laquelle on propose, en plus du dosage des lactate déshydrogénase (LDH) et créatine kinase (CK), la recherche d'anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine. Un transfert en centre de cathétérisme cardiaque peut être nécessaire.

TOXICITÉ PULMONAIRE

Les effets indésirables pulmonaires se manifestent essentiellement par une atteinte parenchymateuse inflammatoire diffuse.

Pneumonite

La pneumonite est un EIIM rare (incidence de 2 à 5%) mais pouvant évoluer rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë. Apparaissant après 12 semaines de traitement, c'est la première cause de mortalité liée aux anti-PD-1/PD-L1.⁶ En revanche, sous monothérapie d'ipilimumab, l'incidence est nettement plus faible. Environ 30% des patients sont asymptomatiques et la découverte est radiologique. Plus de la moitié des patients présentent également des atteintes d'autres organes.⁶

Au cabinet, le diagnostic différentiel inclut la progression oncologique, la pneumonie infectieuse ou postradique, un traitement oncologique pneumotoxique (docétaxel, gemcitabine, bléomycine, anticorps monoclonaux anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)), une exacerbation de BPCO ou une origine cardiaque. La radiographie standard ne permet pas tou-

jours d'établir la présence d'une pneumonite et rend un CT-scan nécessaire.⁶ Les investigations supplémentaires comprennent la bronchoscopie et éventuellement la biopsie pulmonaire. Tabagisme, radiothérapie, tumeur primaire pulmonaire, pneumopathie sous-jacente ainsi qu'immunothérapie en première ligne pourraient augmenter le risque de pneumonite.¹¹

CONCLUSION

L'utilisation des IPCI ne sera bientôt plus réservée à une minorité de patients avec l'accroissement constant des nouvelles indications. Parallèlement, le nombre des EIIM avec des présentations de plus en plus pléomorphes est en nette augmentation, rendant leur connaissance indispensable pour le médecin de premier recours. Ils se présentent par des tableaux cliniques largement partagés avec d'autres étiologies et nécessitent parfois une prise en charge immédiate. Il n'existe pas de test diagnostique réellement spécifique. Le principe du traitement repose sur l'exclusion des diagnostics différentiels, puis la suspension de l'IPCI, et l'introduction d'un traitement symptomatique avec une corticothérapie accompagnée ou non d'un autre traitement immunosuppresseur si indiqué.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) pour toutes les lignes de traitement est en nette augmentation au cours des dernières années
- Ces nouvelles thérapies peuvent générer des effets indésirables immunomédiés (EIIM), mais leur profil de sécurité ainsi que la qualité de vie des patients restent avantageux par rapport aux chimiothérapies classiques
- Les EIIM les plus fréquents sont les atteintes digestives. Les manifestations cardiaques ou pulmonaires sont plus rares mais potentiellement fatales
- Les diagnostics différentiels sont larges et incluent des pathologies fréquentes qu'il ne faut pas sous-estimer
- Le traitement inclut la suspension de l'IPCI, la prescription de corticothérapie, avec ou sans rajout d'un autre immunosuppresseur

Les tiques sont actives – vaccinez à temps!^{1,2}



Références

1. Office fédéral de la santé publique. Méningoencéphalite à tiques (FSME): extension des zones à risque. Bulletin 6/2019: 12-14. 2. Office fédéral de la santé publique. Factsheet: méningo-encéphalite à tiques. État: juin 2019.

Information professionnelle abrégée

FSME-Immun® 0.25 ml Junior / FSME-Immun® CC (Virus de l'encéphalite à tiques [FSME] [inactivé]) **Indications:** Immunisation active (prophylactique) contre la méningoencéphalite verno-estivale (FSME) transmise par des tiques chez les enfants, dès leur 1^{ère} année de vie révolue et jusqu'à leur 16^e année de vie révolue (FSME-Immun 0.25 ml Junior) et chez les personnes à partir de 16 ans révolus (FSME-Immun CC), séjournant de manière permanente ou temporaire dans des régions d'endémie de la FSME. **Posologie:** Immunisation de base: 3 doses de 0.25 ml / 0.5 ml i.m.: 1^{ère} injection au Jour 0, 2^{ème} injection 1-3 mois après la 1^{ère} injection, 3^{ème} injection 5-12 mois après la 2^{ème} injection. Procédure d'immunisation rapide possible: 1^{ère} injection au jour 0, 2^{ème} injection après 14 jours, 3^{ème} injection 5-12 mois après la 2^{ème} injection. **Rappel:** 1^{ère} injection de rappel 3 ans après la dernière injection, toutes les autres injections de rappel 5 ans (personnes de ≥50 ans: 3 ans) après la dernière injection. Voie d'administration recommandée i.m., dans des cas exceptionnels également s.c. possible (individus présentant des troubles hémorragiques ou sous traitement anticoagulant prophylactique). **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients ou aux résidus de production. Considérer des allergies croisées avec d'autres aminoglycosides que la néomycine et la gentamycine. Réaction d'hypersensibilité sévère aux protéines d'œuf et de poulet. Infections fébriles aiguës. **Mises en garde/précautions:** Ne pas administrer par voie intravasculaire. Garantir surveillance et prise en charge appropriée dans les rares cas de réaction anaphylactique. Prudence en cas d'allergie à la protéine de poulet, en cas de maladie auto-immune connue ou suspectée, de maladie cérébrale, d'épilepsie (fréquence des crises accrue). Chez les personnes ayant un système immunitaire affaibli, la réponse immunitaire peut être altérée. Résultats faux positifs possibles lors de tests sérologiques déterminant la nécessité d'une injection de rappel. Différer l'injection en cas d'affections cliniques aiguës (avec/sans fièvre). En plus, seulement pour FSME-Immun 0.25 ml Junior: réactions fébriles possibles, si nécessaire administrer une prophylaxie ou un traitement antipyrétique. **Interactions:** On ne dispose d'aucune étude concernant les interactions avec d'autres vaccins. **Effets indésirables:** FSME-Immun 0.25 ml Junior: douleur au site d'injection et sensibilité du site d'injection, fièvre, appétit diminué, impatiences (observée chez des enfants de 1 à 5 ans), trouble du sommeil, céphalée, nausée, vomissement, myalgie, gonflement, induration et érythème au site d'injection, fatigue et malaise (observés chez des enfants de 6 à 15 ans), entre autres. FSME-Immun CC: douleur au site d'injection et sensibilité du site d'injection, céphalée, nausée, myalgie, arthralgie, fatigue, malaise, entre autres. **Présentations:** 1x0.25 ml et 10x0.25 ml (FSME-Immun 0.25 ml Junior) / 1x0.5 ml et 10x0.5 ml (FSME-Immun CC) suspension injectable en seringue préremplie. Catégorie de vente B. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedinfo.ch. (V011 & V009)

Les emballages représentés ne correspondent pas aux originaux.

- 1 *Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020;1-18. DOI : 10.1038/s41577-020-0306-5.
- 2 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
- 3 **Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:563-80.
- 4 Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies : an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate rece. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl.2):S95-107.
- 5 Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559-74.
- 6 Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-17.
- 7 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-68.
- 8 Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, et al. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis 11 Medical and Health Sciences. *J Immunother Cancer* 2018;6:1-11.
- 9 Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391:933.
- 10 Doms J, Prior JO, Peters S, Obeid M. Tocilizumab for refractory severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Ann Oncol* 2020;31:1273-5.
- 11 Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017;152:271-81.
- 12 Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med* 2019;7:1017-26.

* à lire

** à lire absolutement

Changement de paradigme dans la pratique clinique

Forxiga® (Dapagliflozine): nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite^{1,2,*}

Le 2 juillet 2020, Swissmedic a autorisé dans le cadre d'une procédure accélérée une nouvelle indication pour Forxiga® (Dapagliflozine) pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER)*, indépendamment de la présence d'un diabète de type 2. Cela fait de Forxiga® **le premier et l'unique** inhibiteur du SGLT2 indiqué pour le traitement de l'ICFER et ayant démontré une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire chez les patients avec ICFER.^{1,2}

L'objectif du traitement de l'insuffisance cardiaque est de réduire les hospitalisations récurrentes et la mortalité, ainsi que d'améliorer les symptômes.³ Malgré la prise en charge standard actuelle, 20% des **patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite** sont réhospitalisés dans les **30 jours** suivant leur sortie de l'hôpital due à une aggravation de l'insuffisance cardiaque – et chaque nouvelle hospitalisation est liée à une augmentation significative de la mortalité.^{4,5} Ces défis soulignent la nécessité d'une nouvelle option thérapeutique pour réduire à la fois le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire, et pour améliorer les symptômes et ainsi la qualité de vie des patients.

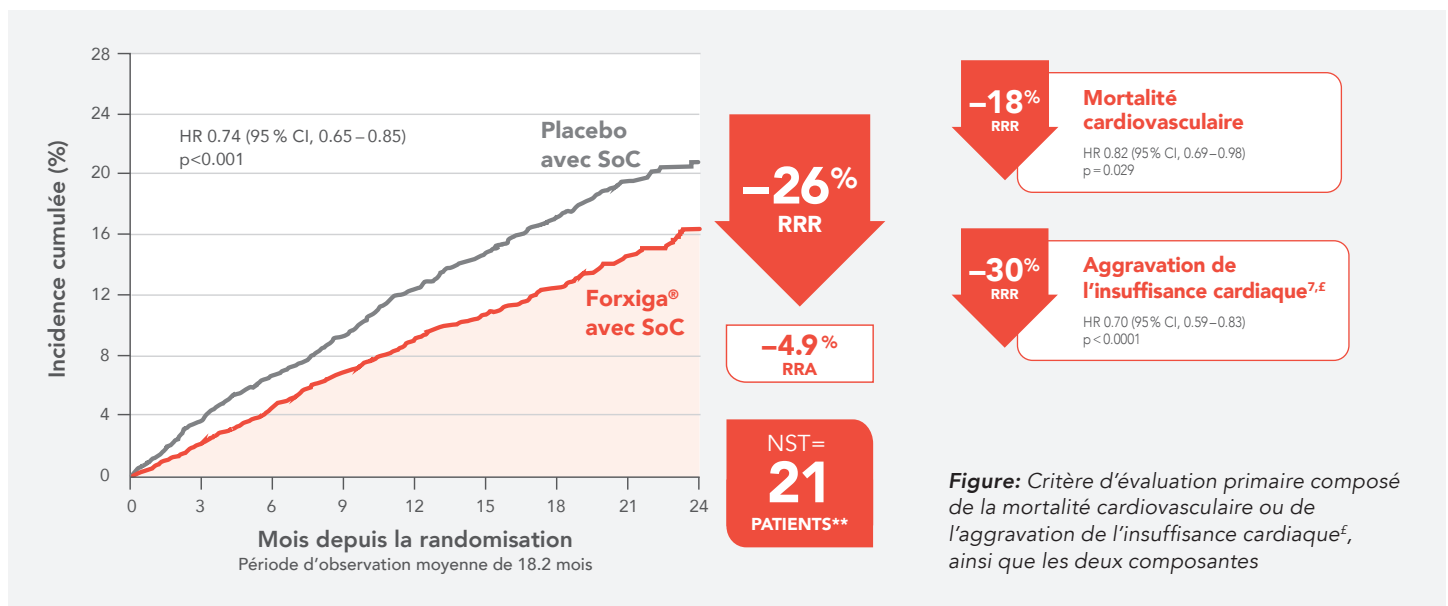
Depuis que les premiers inhibiteurs du SGLT2 sont arrivés sur le marché il y a quelques années, ces agents se sont imposés comme un nouveau traitement du diabète de type 2. Dans les recommandations nationales et internationales pour le traitement du diabète, les inhibiteurs du SGLT2 sont recommandés comme traitement de première intention après la metformine, non seulement pour contrôler le métabolisme du glucose, mais aussi, sur la base d'études cliniques, pour prévenir les complications cardiovasculaires associées au diabète.⁶ La nouveauté est que l'inhibiteur du SGLT2 Forxiga® est désormais également indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite*, indépendamment de la présence d'un diabète de type 2.¹

DAPA-HF: l'étude pionnière entraînant un changement de paradigme dans la pratique clinique²

L'étude DAPA-HF publiée en novembre 2019 est une étude phare dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque à

fraction d'éjection réduite, avec et sans diabète de type 2. Dans l'étude DAPA-HF, **Forxiga® a été administré en plus des traitements de référence de l'insuffisance cardiaque** et tous les objectifs thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque ont été atteints; Forxiga® a non seulement réduit le risque du **critère d'évaluation primaire composé de la mortalité cardiovasculaire ou de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque^f**, mais également de façon **significative les deux composantes** du critère d'évaluation primaire prises de façon indépendante.^{1,2,7} Forxiga® a également montré une **amélioration significative de la qualité de vie^g** et entraîné une amélioration importante des symptômes.^{2,8} L'étude DAPA-HF a confirmé l'efficacité de Forxiga® indépendamment de la présence d'un diabète de type 2, ainsi que le profil de sécurité bien établi de Forxiga®.^{1,2}

- Forxiga® peut être **administré avec tous les traitements de l'insuffisance cardiaque (y compris les IEC / ARA II)** et peut être combiné avec tous les traitements courants pour les troubles cardiovasculaires et le diabète de type 2^{1,2}
- Forxiga® peut être administré à partir d'un **DFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²**, chez les patients avec et sans diabète de type 2^{1,2}
- Forxiga® s'intègre simplement dans toute prise en charge thérapeutique grâce à une dose quotidienne unique (10mg) et sans titration¹



NST: nombre de sujets à traiter. FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche. NYHA: New York Heart Association. IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. ARA II: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. CV: cardiovasculaire. RRR: réduction du risque relatif. RRA: réduction du risque absolu. HR: hazard ratio. CI: confidence interval (intervalle de confiance). KCCQ-TSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (Echelle des symptômes). DFG: débit de filtration glomérulaire estimé. *Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. (FEVG $\leq 40\%$, classe NYHA II-IV) en complément d'autres traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chez les patients adultes.¹ L'aggravation de l'insuffisance cardiaque comprend les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou une consultation d'urgence pour insuffisance cardiaque qui conduit à un traitement intraveineux.² Mesurée à l'aide du score KCCQ-TSS dans l'étude DAPA-HF, Forxiga® a permis une amélioration significative du score KCCQ-TSS de +6.1 points après 8 mois vs. Baseline (Placebo +3.3 points).² **Références:** 1. Information professionnelle de Forxiga®, www.swissmedicinfo.ch. Mise à jour de l'information: juillet 2020. 2. McMurray JJV, et al.: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995–2008. 3. Ponikowski et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200. 4. Reddy YNV, et al. Readmissions in Heart Failure: It's More Than Just the Medicine. Mayo Clinic Proceedings. 2019 Oct;94(10):1919–1921. 5. Lin AH et al. Repeat Hospitalizations Predict Mortality in Patients With Heart Failure. 2017 Sep;182(9):e1932–e1937. 6. Lehmann R, et al. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED/SSD) für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (Stand: 28. Februar 2020). www.sgedssed.ch/diabetologie/sged-empfehlungen-diabetologie (Download 9.9.2020). 7. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF [published online ahead of print, 2020 Sep 4]. Circulation. 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047480. 8. Kosiborod M, et al.: Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Results From the DAPA-HF Trial. Circulation 2020; 141: 90–99. 9. Petrie MC et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA. 2020 Mar 27;323(14):1353–1368. Vous pouvez trouver les informations professionnelles abrégées sur Forxiga® sur la 2e de couverture.

Rhabdomyolyse: prise en charge médicale initiale

ANDREA DALL'AGLIO^a, Dr SÉBASTIEN KISSLING^b, Pr PETER VOLLENWEIDER^a et Dr EVRIM JACCARD^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2272-8

La rhabdomyolyse, définie comme étant les conséquences de la destruction du muscle strié, se caractérise par l'association de myalgies, d'un myo-œdème éventuellement douloureux et d'une faiblesse musculaire. Parmi les étiologies fréquentes, on peut citer l'effort, les causes toxiques (alcool et médicament) et traumatiques. Elle résulte d'un épuisement de l'adénosine triphosphate du myocyte, menant à une augmentation du calcium intracellulaire et à sa destruction. Le diagnostic repose sur le dosage de la créatine kinase (CK). Le spectre de la rhabdomyolyse englobe une élévation asymptomatique des CK, mais aussi des complications redoutables telles qu'une insuffisance rénale aiguë sévère ou des troubles électrolytiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le traitement est centré sur la prévention et la prise en charge de ces complications.

Rhabdomyolysis: early management

Rhabdomyolysis is defined by myalgia, potentially painful myoedema and muscular weakness due to death of muscular fiber in the striated muscle. Frequent etiologies include physical effort, intoxication (alcohol, drugs and medication) and physical trauma. Depletion of myocyte's adenosine triphosphate (ATP) leads to an increase in intracellular calcium and myocyte death. Diagnosis relies on creatine kinase (CK) levels. The clinical spectrum of rhabdomyolysis includes an asymptomatic increased amount of CK as well as severe, life threatening complications such as acute renal failure and electrolyte disorders. Treatment is based on prevention and addressing complications.

INTRODUCTION

La rhabdomyolyse (RML) est causée par la destruction de muscle strié et le relargage de son contenu dans la circulation sanguine. Ceci peut s'accompagner de myalgies, d'un œdème ou d'une faiblesse musculaire et conduire au développement d'une pigmenturie. Dans certains cas, la RML peut révéler une anomalie du métabolisme musculaire ou une autre myopathie sous-jacente nécessitant une prise en charge spécialisée. Dans cet article, seule la prise en charge initiale de la RML sera abordée.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence exacte de la RML en Suisse est inconnue. Si la mortalité associée à la RML d'effort est faible (< 2%), celle-ci

est très dépendante du développement d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) et peut alors atteindre 60% lorsqu'elle est d'origine traumatique ou lorsque plusieurs facteurs de risque (sepsis, hypovolémie, acidose métabolique, pic de créatine kinase (CK) > 40'000 U/l) s'additionnent.¹

PHYSIOPATHOLOGIE

Divers mécanismes, de natures traumatique, toxique et/ou métabolique peuvent conduire à une RML. Une déplétion en adénosine triphosphate (ATP) et une augmentation brutale de la concentration intracellulaire en calcium sont des facteurs critiques et communs aux diverses étiologies. Une déplétion en ATP limite la fonction de la pompe sodium-potassium (Na-K-ATPase), altérant le gradient sodique transmembranaire responsable de la force motrice nécessaire à l'extériorisation du calcium du sarcoplasme. L'accumulation de calcium intracellulaire active des enzymes cytotolytiques qui détruisent la cellule musculaire menant à la libération du contenu de son cytoplasme dans la circulation sanguine.² La RML associée aux statines pourrait posséder des mécanismes pathophysiologiques particuliers impliquant notamment des atteintes structurelles (organelles et membranes), des altérations des signalisations intracellulaires ainsi que des modifications transcriptionnelles.³

Les conséquences potentielles de la RML sont résumées dans le **tableau 1**. À l'échelle musculaire, la destruction cellulaire

	TABLEAU 1	Complications de la rhabdomyolyse	
--	-----------	-----------------------------------	--

CIVD: coagulation intravasculaire disséminée; SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone.

Complications	Mécanisme
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Obstruction tubulaire par la myoglobine (prédominant au niveau du tube contourné distal) Lésions oxydatives directes (prédominant au niveau du tube contourné proximal) Fonctionnelle sur hypovolémie (inflammation locale, troisième secteur, activation du SRAA)
Hyperkaliémie/hyperphosphatémie	Libération d'électrolytes intracellulaires
Hypocalcémie	Chélation initiale du calcium par le phosphate (précoce)
Hypercalcémie	Nécrose cellulaire (tardif)
CIVD	Libération de thromboplastine
Syndrome compartimental	Œdème musculaire dans un compartiment dont le volume est limité par les fascias
Acidose métabolique	Libération d'acides organiques intramusculaires

^aService de médecine interne, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne,

^bService de néphrologie, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne
andrea.dallaglio@chuv.ch | sebastien.kissling@chuv.ch
peter.vollenweider@chuv.ch | evrim.jaccard@chuv.ch

provoque un œdème responsable d'une augmentation de la pression intramusculaire. À l'extrême, un syndrome compartimental peut survenir. Lorsque plusieurs groupes musculaires sont concernés, la séquestration liquidienne (troisième secteur) conduit à une hypovolémie.

Après libération de la myoglobine, ses mécanismes de transport plasmatique sont rapidement saturés, induisant une forte concentration de myoglobine dans les tubules rénaux pouvant provoquer des lésions par trois mécanismes distincts: 1) une obstruction tubulaire par la formation de cylindres incluant la myoglobine et l'uromoduline (protéine de Tamm-Horsfall), phénomène augmenté en milieu acide et prédominant au niveau du tubule contourné distal; 2) des lésions tubulaires oxydatives directes induites par des radicaux hydroxyles générés par la transformation de fer ferreux (Fe^{2+}), lié à la myoglobine, en fer ferrique (Fe^{3+}), prédominant au niveau du tubule contourné proximal et 3) une vasoconstriction intrarénale secondaire aux cytokines libérées et à l'hypovolémie engendrée par le troisième secteur se formant dans le muscle lésé. Ceci mène à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), à la sécrétion de vasopressine, ainsi qu'à l'augmentation de l'activité sympathique amplifiant la vasoconstriction.^{4,5}

VIGNETTE CLINIQUE

Un patient de 28 ans en bonne santé habituelle consulte à 48 heures d'une première séance de crossFit. Il se plaint de douleurs musculaires proximales des membres supérieurs qui s'accompagnent d'une tuméfaction diffuse. Il a de plus des urines brunâtres depuis ce jour. Il s'agit du premier épisode. Il n'a consommé aucun médicament ou substance. Une bandelette urinaire est positive pour du sang et le laboratoire met en évidence des CK à 13 000 UI/l sans anomalie des électrolytes ou de la fonction rénale.

ÉTIOLOGIES

Chez l'adulte, les étiologies les plus fréquentes sont l'effort, les causes traumatiques et toxiques (alcool et médicaments).⁶ Dans plus de la moitié des cas, deux étiologies coexistent.

L'enjeu principal est de discerner les causes secondaires (extrinsèques) réversibles de celles primaires ou intrinsèques (2% des RML), qui nécessitent un bilan à distance. L'acronyme RHABDO (**tableau 2**) aide à déterminer les patients potentiellement concernés. Pour une discussion plus complète des étiologies génétiques et du bilan nécessaire pour poser le diagnostic, nous proposons au lecteur de s'orienter vers d'autres ressources dédiées.⁷⁻⁹

PRÉSENTATION CLINIQUE

La présentation clinique typique est la triade myalgies, faiblesse musculaire et pigmenturie. Dans les causes non traumatiques, elle est présente chez moins de 10% des patients et 50% n'ont pas de plainte musculaire.⁵ On retrouve

fréquemment des symptômes généraux aspécifiques tels qu'un état fébrile, une asthénie ou des nausées et vomissements. En cas de développement d'un syndrome compartimental, on retrouve typiquement une discrétance entre l'intensité des douleurs et l'examen clinique.

INVESTIGATIONS DIAGNOSTIQUES

Laboratoire

La présentation clinique peu spécifique rend les examens paracliniques indispensables au diagnostic. Celui-ci repose uniquement sur le dosage des CK totales. Sa cinétique d'apparition et d'élimination est lente, avec un pic à 48 heures, puis une baisse d'environ 40% par jour pour un retour à la norme en 3 à 5 jours. Il y a de plus une corrélation linéaire entre le pic de CK et la quantité de muscle lésé.¹⁰ Il n'existe toutefois pas de consensus sur les valeurs seuil nettes définissant la RML. Historiquement, ces seuils, qui varient entre 1000 et 5000 UI/l, ont été définis sur la base d'une corrélation entre les taux de CK et le risque de survenue de complications, telles que l'IRA. Des études récentes suggèrent toutefois que cette association est faible lorsque les valeurs de CK sont inférieures à 40000 UI/l et lorsque la cause de la RML est non traumatique.¹¹

Bien que la myoglobine soit un acteur important de la pathogenèse de la RML et que des données récentes suggèrent une bonne corrélation entre son pic et la survenue d'une IRA, son utilisation reste limitée à la phase précoce au vu d'une cinétique d'apparition et d'élimination rapide (demi-vie de 2 à 4 heures).⁵

Des urines couleur thé dans un contexte clinique suggestif doivent faire suspecter une myoglobinurie. Celle-ci peut être mise en évidence par une bandelette urinaire positive pour du sang, sans érythrocytes au sédiment, la bandelette urinaire ne faisant pas la différence entre l'hémoglobine et la myoglobine.

Imagerie

Dans le bilan initial de la RML, une imagerie de routine n'est pas indiquée. Elle a en revanche sa place à des fins diagnostiques pour localiser le muscle atteint avant biopsie. L'examen de choix est alors l'IRM qui a une sensibilité de 100%.

TABLEAU 2

Acronyme RHABDO

Paramètres devant individuellement faire rechercher une cause génétique/métabolique sous-jacente.

CK: créatine kinase; RML: rhabdomyolyse; ULN: limite supérieure de la norme.

R	Réurrence des épisodes
H	HyperCKémie persistante à 8 semaines de l'événement
A	Exercice causal d'intensité habituelle ou modérée («Accustomed Physical Exercise» en anglais)
B	CK sanguines (Blood) > 10 000 UI/l chez la femme d'origine caucasienne ou > 50 × ULN
D	Drogues/médicaments et autres facteurs endogènes ou exogènes n'expliquent pas la sévérité de la RML
O	D'autres (Other) membres de la famille ont présenté une RML ou souffrent d'une myopathie

Celle-ci diminue en effet à 62 pour le scanner et n'est que de 42 pour l'ultrason.

Biopsie

Une biopsie n'est immédiatement indiquée que lorsqu'une maladie inflammatoire sous-jacente est suspectée, avant le début d'une corticothérapie. Dans les autres cas, elle sera effectuée à distance de l'épisode aigu (**tableau 2**).

PRISE EN CHARGE MÉDICALE AIGÜE

La prise en charge de la RML repose encore à ce jour sur des données issues d'études non expérimentales. La première étape consiste à identifier une cause extrinsèque réversible potentiellement traitable (voir le **tableau 3** pour un résumé des étiologies à envisager). La prise en charge aiguë de la RML vise essentiellement à prévenir les complications de la nécrose musculaire telles que l'IRA et les troubles électrolytiques. L'identification d'une cause réversible ne devrait toutefois

TABLEAU 3		Étiologies d'une rhabdomyolyse, liste non exhaustive
-----------	--	--

Les étiologies les plus fréquentes sont en gras.

CMV: cytomégalovirus; EBV: virus d'Epstein-Barr; VHS: virus herpès simplex.

Causes	
Traumatique/physique	Crush syndrome (syndrome de compression), électrocution, immobilisation prolongée , brûlures du troisième degré
Activité musculaire	Effort physique (intense) , convulsions, syndrome de sevrage, agitation psychomotrice
Médicaments/toxiques	<ul style="list-style-type: none"> Statines, fibrates, nombreux neuroleptiques dont l'halopéridol, nombreux antidépresseurs dont la fluoxétine, nombreux anesthésiques dont le propofol, nombreux antibiotiques dont les fluoroquinolones; les macrolides et le triméthoprim-sulfaméthoxazole Alcool, amphétamines, cocaïne, héroïne Nombreuses plantes dont <i>conium maculatum</i> (grande ciguë), venins de coléoptères et d'hyménoptères
Infectieuse	<ul style="list-style-type: none"> Bactéries: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Escherichia coli</i>, Légionnelles, Klebsiellles, <i>Clostridioides</i>, salmonelles, mycoplasmes Virus: Influenza A et B, parainfluenzae, EBV, CMV, VHS, VIH, coxsackie, adénovirus, échovirus Parasites: <i>Plasmodium falciparum</i>
Inflammatoire	Dermatomyosite, polymyosite
Métabolique	<ul style="list-style-type: none"> Génétique: désordres de la glycolyse ou de la glycogénolyse, troubles du métabolisme des lipides, mitochondriopathie, anomalies de la voie des pentoses phosphates, désordre dans la synthèse des purines Électrolytique: hypo/hypernatrémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, hypocalcémie Dysthyroïdie, acidocétose, états hyperosmolaires
Ischémique/hypoxique	<ul style="list-style-type: none"> Occlusions vasculaires (thromboses artérielles majeures, vasculites, drépanocytose) Intoxication au monoxyde de carbone ou au cyanure Compression d'un membre par la tête ou le torse après une chute
Température	Coup de chaleur, hyperthermie maligne, syndrome malin des neuroleptiques, hypothermie/hyperthermie

(Adapté de réf. 2,3,9).

pas retarder l'instauration d'une prise en charge adéquate (**tableau 4**). La deuxième étape consiste à définir le lieu le plus adéquat de la suite de la prise en charge. À cette fin, un score récemment développé (**tableau 5**) permet une stratification individuelle du risque de complication (le score donne une issue composite entre IRA et décès intrahospitalier). Les patients avec un score ≤ 5 (comme celui de la vignette clinique, dont le score est de 0) peuvent raisonnablement bénéficier d'un suivi ambulatoire clinique et d'un dosage des CK jusqu'à normalisation. Ceux dont le score est > 5 bénéficieront en principe d'une prise en charge hospitalière.¹¹

La clé de voûte du traitement de la RML consiste en une «hyperhydratation» intraveineuse précoce (< 6 heures de la lésion). Celle-ci a démontré un bénéfice sur la mortalité des RML d'origines traumatiques. Aucun schéma thérapeutique ne s'est toutefois montré supérieur.¹² Si la situation clinique du patient le requiert et le permet, un bolus initial d'un à deux litres en 1 heure peut permettre d'obtenir une diurèse cible de 3 ml/kg/h. La majorité des auteurs recommande ensuite de poursuivre l'hydratation à raison de 200 à 300 ml/h, jusqu'à la résolution de la myogloburie (normalisation de la couleur des urines) ou jusqu'à ce que le taux de CK soit inférieur à 5000 UI/l. Il n'y a pas de consensus sur la solution d'hydratation à privilégier.¹² Les colloïdes semblent être délétères mais le choix du type de cristalloïde est encore ouvert. Les solutions salines isotoniques présentent l'inconvénient majeur d'induire une acidose hyperchlorémique qu'il convient de balancer par l'ajout régulier de bicarbonates. Des études comparatives tendent en général à favoriser l'usage de cristalloïdes balancés (type Ringer Lactate) pour la réanimation de patients critiques, mais il n'y a pas de données spécifiques à disposition dans le cas de la RML.

Les évidences quant à l'utilité d'une alcalinisation des urines dans le traitement de la RML sont contradictoires.¹³ Des études précliniques ont démontré une moindre précipitation de la myoglobine et de l'acide urique en milieu alcalin. Il est en général suggéré d'alcaliniser les urines lorsque le pH urinaire est $< 6,5$ et sous réserve de l'absence d'hypocalcémie (l'alcalinisation diminuant la fraction libre du calcium) ou d'hypercalcémie métabolique déjà existante. Notons qu'il est illusoire d'obtenir une alcalinisation des urines en cas de diurèse faible malgré la correction de l'hypovolémie. Elle devrait être interrompue en cas de pH urinaire $\geq 7,5$, de bicarbonates plasmatiques > 30 mmol/l ou s'il apparaît une hypocalcémie, fréquente en cas de RML sévère.

Le mannitol, un diurétique osmotique, a été étudié au cours de la RML presque systématiquement en association avec d'autres mesures (par exemple l'alcalinisation). S'il semble favoriser la réabsorption de liquide séquestré dans le muscle lésé et augmenter la diurèse, il n'a pas été démontré qu'il améliore le pronostic de la RML.¹³ À doses élevées, il pourrait s'avérer toxique pour le tubule rénal et tend à précipiter et à former des cristaux. Son utilisation de routine n'est pas recommandée. Il justifie par conséquent un avis néphrologique et doit être réservé aux patients ayant une diurèse de > 20 ml/h et chez lesquels une hydratation agressive n'a pas permis de restaurer la diurèse cible de 3 ml/kg/h.¹⁴ Les diurétiques de l'anse ne sont pas indiqués avant que le patient présente une hypervolémie.


forxiga
(dapagliflozin)

 ONCE-DAILY
xigduo XR
(dapagliflozin/metformin HCl
extended-release)

POUR
AUJOURD'HUI

pour une forte
baisse du taux
d'HbA_{1c}^{1,2}

POUR
DEMAIN

pour la prévention
des hospitalisations
pour insuffisance
cardiaque ou de la
mortalité CV^{1,2}



-17 % RRR

Hospitalisation pour insuffisance
cardiaque ou mortalité CV^{1,2}

**NOUVELLE
INDICATION**

POUR VOS PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 2*

Forxiga® est le **premier et l'unique** antidiabétique indiqué pour
la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou de la
mortalité CV chez des patients DT2 avec et sans maladie CV^{1,*}

* Patients sans antécédents de maladies CV avec les facteurs de risque suivants: âge ≥ 55 ans (hommes), ≥ 60 ans (femmes), ainsi que dyslipidémie, hypertension ou tabagisme ou patients avec une maladie CV manifeste.
1. Information professionnelle de Forxiga®, www.swissmedinfo.ch. 2. Information professionnelle de Xigduo® XR, www.swissmedinfo.ch. CV: cardiovasculaire. DT2: Diabète de type 2.

Forxiga® C: Dapagliflozine, comprimés pelliculés à 5 mg et à 10 mg; liste B. **I:** Forxiga® est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique chez les adultes (à partir de 18 ans) atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé: En monothérapie; En traitement adjuvant associé avec d'autres hypoglycémisants; En traitement associé initial avec la metformine. Pour des informations sur les traitements combinés l'effet et les événements cardiovasculaires, voir sous www.swissmedinfo.ch. Traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%, classe NYHA II-IV) en complément d'autres traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chez les patients adultes. **P:** Traitement du diabète: Dose initiale 5 mg 1 x par jour, pouvant être augmentée ensuite à 10 mg 1 x par jour si le contrôle glycémique est insuffisant et que le traitement est bien toléré. Traitement de l'insuffisance cardiaque: 10 mg 1 x par jour. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **PR:** Non recommandé lors de: diabète sucré de type 1 ou acidocétose diabétique, intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. **IA:** La dapagliflozine peut renforcer l'effet diurétique des diurétiques. L'expérience chez les patients avec TFG < 30 ml/min/1.73 m² est limitée. pas utiliser pour le traitement du diabète si le TFG est constamment < 45 ml/min/1.73 m². **EL:** Très fréquent: hypoglycémie (lors d'utilisation avec SU ou insuline). Fréquent: vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, infections des voies urinaires, déplétion volémique, douleurs dorsales, polyurie, augmentation de l'hématocrite, dyslipidémie. Occasionnel, rare, très rare: voir sous www.swissmedinfo.ch. Post-commercialisation: Acidocétose diabétique, gangrène de Fournier, sepsis urinaire, pyélonéphrite. **Mise à jour de l'information:** Juillet 2020.

Xigduo® XRC: Dapagliflozine, metformine à libération retardée (XR); comprimés pelliculés à 5 mg/500 mg, 5 mg/1000 mg, 10 mg/500 mg et 10 mg/1000 mg; liste B. **I:** Xigduo® XR est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique chez les adultes (à partir de 18 ans) atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé: À la place de la metformine; En substitution de la dapagliflozine et de la metformine administrées déjà séparément; En traitement adjuvant associé avec d'autres hypoglycémisants; En traitement associé initial. Pour des informations sur les traitements combinés l'effet et les événements cardiovasculaires, voir sous www.swissmedinfo.ch. **P:** En principe une fois par jour, en fonction du régime thérapeutique en cours ainsi que de l'efficacité et de la tolérance au traitement, dose maximale 10 mg/2000 mg. Traitement associé initial: Xigduo® XR 5 mg/1000 mg. **CI:** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients; diabète de type 1; acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris acidocétose diabétique; DFG constamment < 45 ml/min/1.73 m², déshydratation, infection sévère, choc, intoxication éthylique aiguë, insuffisance hépatique, grossesse, allaitement. **PR:** Acidose lactique, acidocétose, insuffisance rénale (DFG constamment < 45 ml/min/1.73 m²), réactions d'hypersensibilité, patients âgés (≥ 75 ans), déplétion volémique, avant des interventions chirurgicales ou de l'administration de produits de contraste iodés. **IA:** Dapagliflozine: peut renforcer l'effet diurétique des diurétiques. Metformine: glucocorticoïdes, B2-sympathomimétiques, diurétiques, phénothiazines, hormones thyroïdiennes, œstrogènes, contraceptifs oraux, préparations de substitution hormonale, phénytoïne, acide nicotinique, antagonistes du calcium, isoniazide, tétracosactide, furosémide, nifédipine, alcool, antagonistes H₂, clonidine, réserpine, quinolones. **EL:** Très fréquent: hypoglycémie (lors d'utilisation avec insuline). Fréquents: vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, infections des voies urinaires, polyurie. Occasionnels, rares et très rares: voir www.swissmedinfo.ch. Post-commercialisation: Acidocétose diabétique, gangrène de Fournier, sepsis urinaire, pyélonéphrite. **Mise à jour de l'information:** Mai 2020.

Plus d'informations: www.swissmedinfo.ch ou AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch

AstraZeneca 

TABLEAU 4**Prise en charge médicale de la rhabdomyolyse**

G5%: glucose 5%; Nabic: bicarbonate de sodium; NaCl: chlorure de sodium; RL: Ringer Lactate.

Traitement	Objectif	Évidence	Indication	Posologie	Commentaires
Hyperhydratation intraveineuse	Correction de l'hypovolémie et diurèse forcée	Faible mais consensus chez les experts	Patients avec des critères pour une prise en charge hospitalière	<ul style="list-style-type: none"> • RL seul ou NaCl 0,9% en alternance avec Nabic 1,4% • 1-2 l/h pour une diurèse cible de 3 ml/kg/h • Entretien de 200 à 300 ml/h pour une CK cible < 5000 UI/l 	Sauf pour les patients hypervolémiques ou avec un tableau clinique de décompensation cardiaque
Bicarbonates de sodium	Alcalinisation des urines	Très faible	En cas d'IRA et si pH urinaire < 6,5	Alterner chaque litre d'hydratation avec 1 litre de G5% avec 100 mmol de bicarbonates (à moduler)	Arrêt si: <ul style="list-style-type: none"> • pH > 7,5 • Bicarbonates > 30 mmol/l • Développement d'une hypocalcémie
	Correction acidose métabolique	Faible	Si pH plasmatique < 7,2, voire 7,0	Calcul du déficit en bicarbonates selon: <ul style="list-style-type: none"> • Volume de distribution (poids) • pH cible • pCO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager la coadministration de calcium • Induit la production de CO₂ pouvant précipiter une insuffisance respiratoire
Gluconate de calcium	Correction d'une hypocalcémie symptomatique	Forte	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes liés à l'hypocalcémie • Hyperkaliémie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 à 2 ampoules de 10 ml diluée dans 100 ml de G5% donnée sur 10 minutes • À répéter au besoin 	<ul style="list-style-type: none"> • Jusqu'à la résolution des symptômes plutôt qu'une normocalcémie • Attention à l'hypercalcémie
Mannitol	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du 3^e secteur • Diurèse forcée 	Très faible	Sur avis spécialisé	Maximum 200 g/j et dose totale de 800 g	Contre-indiqué si diurèse < 20 ml/h

Il est en outre recommandé de ne pas traiter l'hypocalcémie initiale en l'absence de symptômes puisqu'elle est souvent transitoire, avec évolution possible par la suite vers une hypercalcémie.

La dialyse, réalisée précocement avec un filtre à très haute perméabilité, est capable d'éliminer la myoglobine en quantité

significative. Elle ne semble toutefois pas apporter de bénéfice en termes de prévention de l'IRA et n'est dès lors pas appliquée de routine. Les indications à la dialyse restent habituelles et comprennent l'anurie persistante, l'hypervolémie réfractaire aux diurétiques, ou encore l'acidose métabolique et l'hyperkaliémie sévères et réfractaires aux mesures classiques.^{2,15}

TABLEAU 5**Score de risque d'insuffisance rénale aiguë ou de décès intrahospitalier**

Un score ≤ 5 représente un risque de moins de 3%; un traitement conservateur, voire ambulatoire, est alors envisageable. Un score > 5 indique en principe un traitement hospitalier.
CK: créatine kinase.

Variable	Score
Âge	
• > 50-70 ans	1,5
• 70-80 ans	2,5
• > 80 ans	3
Sexe féminin	1
Créatinine initiale	
• < 122 µmol/l	0
• 122-194 µmol/l	1,5
• > 194 µmol/l	3
Calcium initial	
• < 1,8 (N 2,15-2,55 mmol/l)	2
Phosphate initial	
• 1,2-1,8 µmol/l	1,5
• > 1,8 µmol/l	3
CK > 40 000 UI/l	2
Étiologie autre que convulsion, syncope, exercice, statines ou myosite	3
Bicarbonate initial < 19 mmol/l	2

(Adapté de réf. 11).

CONCLUSION

Dans la RML, l'enjeu initial est la reconnaissance des patients nécessitant une prise en charge dans un centre d'urgences. Le score de Mc Mahon est un outil pouvant aider à les identifier. Le pilier du traitement est l'hyperhydratation agressive précoce visant à restaurer une diurèse de 3 ml/kg/h. L'enjeu est ensuite la reconnaissance des patients nécessitant un complément de bilan à distance.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de rhabdomyolyse repose sur une clinique suggestive et un taux de créatine kinase supérieur à 5000 UI/l
- La recherche active de complications, notamment rénales et électrolytiques, est déterminante pour le pronostic
- Bien que l'utilité de l'hyperhydratation fasse consensus, il existe peu d'évidence que d'autres traitements ont un impact clinique déterminant

ROUGEUR ET INFLAMMATION
DE LA PEAU¹

ECZÉMA
AIGU OU
CHRONIQUE¹

Dermatite
atopique¹

Prurit¹

Dermatose
allergique¹



visiblement
EFFICACE.^{1,2}

ADMIS PAR
LES CAISSES-
MALADIES³

Pour la peau enflammée ainsi que pour
les maladies prurigineuses et allergiques
de la peau.

Sensicutan®
Levomenolum, Heparinum natricum

Sensicutan® Crème

C : Lévoménol, héparine sodique dans une émulsion H/E. **I :** Affections cutanées inflammatoires, non infectieuses, fortement prurigineuses et allergiques p.ex. eczémas aigus et chroniques, dermatite atopique. **P :** >3 ans : Appliquer 2x par jour. **CI :** Hypersensibilité à l'un des composants. **P :** Ne pas appliquer sur des plaies ni sur des muqueuses. **IA :** Aucune interaction connue. **G/A :** Selon l'avis du médecin. **EI :** Très rares : Réactions d'hypersensibilité de la peau, réactions allergiques ou pseudo-allergiques. **E :** Tube 80 g*. **Cat. D.** Pour des informations détaillées, voir www.swissmedinfo.ch.
* admis par les caisses-maladie

Références : 1. Information professionnelle Sensicutan®, www.swissmedinfo.ch, consulté le 01.05.2020. 2. Arenberger P et al. Effect of topical heparin and levomenol on atopic dermatitis: a randomized four-arm, placebo-controlled, double-blind clinical study. JEADV 2011;25(4):688-694. 3. OFSP Liste des spécialités. www.spezialitaetenliste.ch, consulté le 01.06.2020.

- 1 Michelsen J, Cordtz J, Liboriussen L, et al. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury – A DASAIM/DSIT clinical practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019;63:576-86.
- 2 Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014;18:224.
- 3 Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res* 2019;124:328-50.
- 4 Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
- 5 Cervellin G, Comelli I, Benatti M, et al. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem* 2017;50:656-62.
- 6 Özdemir S. Evaluation of rhabdomyolysis cases that apply emergency service. *North Clin Istanbul* 2017;4:257-61. Disponible sur : kuzeyklinikleri.com/jvi.aspx?pdirenci&plng=tur&un=NCI-85619.
- 7 Scalco RS, Snoeck M, Quinlivan R, et al. Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport Exerc Med* 2016;2:e000151.
- 8 *Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2015;51:793-810.
- 9 Dall'Aglia A, Tran C, Jaccard E. Rhabdomyolyse d'effort: prise en charge et quand rechercher une origine génétique. *Forum Med Suisse*.
- 10 Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014;24:651-9.
- 11 **McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med* 2013;173:1821-8.
- 12 Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest* 2013;144:1058-65.
- 13 Brown CVR, Rhee P, Chan L, et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004;56:1191-6.
- 14 Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-61.
- 15 Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD008566.

* à lire

** à lire absolument

Testez vos connaissances...

Comment lutter contre la surmédicalisation à l'hôpital? Exemple des neuroleptiques dans l'état confusionnel aigu

(voir article p. 2248)

1. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. L'halopéridol est efficace pour diminuer la durée de l'état confusionnel aigu (ECA) à l'hôpital
 - ☐ B. Jusqu'à un quart des patients > 65 ans présentent un ECA à l'hôpital
 - ☐ C. La nécessité d'effectuer des investigations chez un patient en ECA est une indication au traitement médicamenteux
 - ☐ D. Les prises en charge non pharmacologiques d'un ECA à l'hôpital doivent être préférées aux médicaments

Rhabdomyolyse: prise en charge médicale initiale

(voir article p. 2272)

4. Un patient de 44 ans consulte au cabinet pour des douleurs musculaires localisées aux cuisses et des urines couleur thé suite à un effort intense et inhabituel il y a 3 jours. Le laboratoire montre des CK à 6000 UI/l. Quel(s) bilan(s) paraclinique(s) pourrai(en)t guider votre choix d'adresser ou non votre patient à l'hôpital?
- ☐ A. TSH, ASAT, ALAT, bilirubine totale, INR/TP
 - ☐ B. Calcium corrigé, phosphate, potassium, bicarbonate, créatinine
 - ☐ C. Réponses A et B
 - ☐ D. Myoglobine plasmatique, sédiment urinaire
 - ☐ E. Réponses B et D

Effets indésirables immuno-médiés des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire: point de vue de l'interniste

(voir article p. 2264)

2. Un sexagénaire connu pour une BPCO, un diabète de type 2 et un cancer pulmonaire métastatique est traité par chimiothérapie (carboplatine, pemetrexed) et anti-PD-L1 depuis 7 semaines. Il consulte pour un malaise et une dyspnée en péjoration sans douleur thoracique. Quelle(s) réponse(s) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Réaliser une radiographie de thorax
 - ☐ B. La carboplatine est typiquement pneumotoxique
 - ☐ C. Une myocardite est possible
 - ☐ D. Doser les troponines T et I
 - ☐ E. Une embolie pulmonaire est improbable

Pharmacogénomique et aide à la prescription médicamenteuse

(voir article p. 2259)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? La pharmacogénomique/les tests pharmacogénétiques:
- ☐ A. Peuvent améliorer la sécurité d'emploi des médicaments
 - ☐ B. Peuvent améliorer l'efficacité des médicaments
 - ☐ C. Peuvent améliorer le ratio différentiel de coût-efficacité des médicaments
 - ☐ D. Ne sont pas remboursés par l'assurance maladie de base (LAMal)
 - ☐ E. Ne peuvent être prescrits que par le spécialiste en pharmacologie clinique ou en génétique médicale

Le bon moment pour un médicament: comment faire passer la pilule?

(voir article p. 2254)

3. À propos des modalités de prise par rapport aux repas, laquelle (lesquelles) de ces affirmations est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Les repas influencent l'efficacité clinique de la plupart des médicaments
 - ☐ B. La prise des médicaments avec un repas accélère leur absorption
 - ☐ C. Les horaires de prise par rapport aux repas n'ont pas incidence sur l'adhésion médicamenteuse
 - ☐ D. Le thé et le café modifient l'absorption de certains médicaments
 - ☐ E. Le fer doit toujours être pris le matin à jeun avec un verre de jus d'orange

Aide à la prescription médicamenteuse grâce au dossier médical électronique

(voir article p. 2242)

6. Parmi les affirmations suivantes, concernant l'aide à la prescription médicamenteuse, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Elle peut améliorer la qualité et la sécurité des soins
 - ☐ B. Elle est facilement déployée dans un service hospitalier
 - ☐ C. Elle ne requiert pas de maintenance
 - ☐ D. Elle demande une formation préalable de qualité
 - ☐ E. Elle a pour but de remplacer le raisonnement clinique

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

Les AOD, la «nouvelle norme» en cas de fibrillation auriculaire et de thromboembolies veineuses

Comment poursuivre l'anticoagulation chez les patients à risque hémorragique éventuellement élevé?

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont déjà utilisés depuis plus de 10 ans. À présent, ils sont devenus la norme pour le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire et des thromboembolies veineuses. Deux spécialistes en cardiologie et en hématologie expliquent pourquoi ils emploient parfois des AOD également chez certains patients à risque.

Dans le cadre du traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANv), les anticoagulants oraux directs sont reconnus en 2020 comme le traitement standard pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des embolies systémiques. Les recommandations présentées récemment lors du congrès annuel de la Société européenne de cardiologie (ESC) préconisent désormais l'usage pré-

Emploi chez les patients atteints de FANv âgés de 75 ans ou plus, ou insuffisants rénaux

Dans une méta-analyse menée auprès de patients âgés (≥ 75 ans) atteints de FANv, la réduction du risque d'AVC et d'embolies systémiques sous AOD versus AVK a semblé plus marquée que chez les patients < 75 ans. Chez les personnes ≥ 75 ans, le risque d'hémorragies majeures n'a pu être réduit que sous apixaban et édoxaban (à chaque fois vs AVK). (2)

À ce jour, il existe aussi des données de qualité pour un emploi chez les patients atteints de FANv et d'insuffisance rénale. Selon le Professeur Steffel, l'apixaban (Eliquis®) p.ex. s'est révélé bénéfique chez les patients atteints de FANv, indépendamment de la fonction rénale**. Avec une diminution de la fonction rénale, le risque d'AVC ou d'embolie systémique a augmenté plus fortement sous AVK que sous apixaban. Et en termes d'hémorragies sévères, le bénéfice de l'apixaban augmenterait même significativement par rapport aux AVK ($p_{\text{interaction}} = 0,005$) en cas de diminution de la fonction rénale**. (3) «Même chez les patients âgés atteints de FANv, nous ne devons donc pas craindre un risque hémorragique accru sous apixaban versus AVK.» (4)

Comment procéder chez les patients atteints de FANv et de SCA?

Un défi tout aussi complexe concerne l'anticoagulation des patients atteints de FANv suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) et/ou à une intervention coronarienne percutanée (ICP), car une inhibition

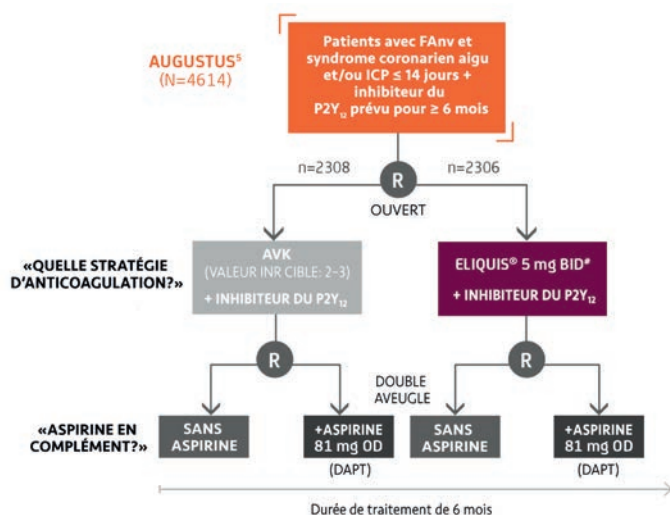


Figure: Plan de l'étude AUGUSTUS ayant analysé diverses stratégies thérapeutiques antithrombotiques chez des patients atteints de FANv après SCA et/ou ICP. (5)

DAPT = double antiagrégation plaquettaire

férentiel des AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K (AVK) chez les adultes atteints de FANv potentiellement éligibles à un anticoagulant oral (AO) donné (classe I, niveau A) – et ce pas uniquement comme jusqu'à présent pour l'instauration du traitement, a relevé le Professeur Dr méd. Jan Steffel, de l'Hôpital universitaire de Zurich (1).

Cas 1: Cardiologie

HOMME ÂGÉ DE 72 ANS ATTEINT DE FA ET DE SCA

Un patient de 72 ans (cas fictif) se présente aux urgences avec un STEMI, il fumait autrefois et souffre de fibrillation auriculaire, d'hypertension et de diabète. Il prend de l'AAAS, un inhibiteur de l'ECA, une statine et un inhibiteur de la DPP-4. À l'échocardiographie, on observe une légère réduction de la fonction contractile (FEVG de 45%) et une hypokinésie inférieure; à l'EKG, une élévation du segment ST inférieur. Au laboratoire de cathétérisme, le thrombus est aspiré, le patient reçoit 2 stents, l'évolution est sans particularité. Comment poursuivre l'anticoagulation?

plaquettaire est également indiquée. Cette question a été analysée dans l'étude AUGUSTUS, la plus grande parmi les études menées avec des AOD abordant cette thématique (5). Dans cette étude, 4614 patients atteints de FAnv suite à un SCA et/ou à une ICP ont été randomisés dans quatre groupes (Fig.). Le groupe ayant reçu une double thérapie par l'apixaban et un inhibiteur du P2Y₁₂ a connu la plus importante réduction du risque en termes d'hémorragies majeures et d'hémorragies non majeures, cliniquement pertinentes. Par rapport à la triple thérapie par un AVK associé à un inhibiteur du P2Y₁₂ et à l'acide acétylsalicylique (AAS), le risque absolu a été réduit de 11,4%, ce qui correspond à un nombre de sujets à traiter (NST) de 9 (6).

Le cas du patient fictif présenté par le Professeur Steffel (cas 1) recevrait alors 5 mg d'apixaban 2x/j., en premier lieu – selon les recommandations de l'ESC (1) – en association à l'AAS* (pendant 1 mois) et au clopidogrel* (pendant 6 mois), suivi de 5 mg d'apixaban 2x/j. en monothérapie.

Recours croissant aux AOD

En Suède, on observe depuis quelques années un recours croissant aux AOD chez les patients atteints de FAnv (7). La comparaison entre 2017 et 2012 a révélé une incidence plus faible d'AVC ischémiques, sans augmentation des hémorragies majeures, notamment chez les patients âgés atteints de FAnv (8). Ces données fournissent un argument de plus pour répondre au souhait des patients de prévenir un AVC (9).

Les AOD, également une «nouvelle norme» pour les patients atteints de TEV

À l'heure actuelle, les AOD, tels que l'apixaban, sont également reconnus comme le traitement de choix des thromboembolies veineuses (TEV) (10). Sur le plan de l'efficacité, ils se sont révélés comparables aux AVK et ont présenté un risque plus faible de complications hémorragiques graves (11). «Lors du traitement de la TEV, nous accordons un intérêt particulier aux patients ayant le risque de récurrence le plus élevé», indique le Dr méd. Marc Heizmann, hématologue à l'Hôpital cantonal d'Aarau. Parmi ceux-ci figurent des patients atteints d'une tumeur active ainsi que des patients ayant connu un ou plusieurs événements TEV (12).

Données actuelles en cas de TEV associée à une tumeur

Tous les inhibiteurs directs du facteur Xa ont désormais été étudiés, y compris dans le traitement des TEV associées à une tumeur (13–16). Dans le cadre de l'étude CARAVAGGIO publiée récemment et constituant, avec 1170 patients, la plus grande étude sur les AOD réalisée dans ce domaine, l'efficacité de l'apixaban (Eliquis®) ne s'est pas révélée inférieure à celle de la daltéparine, l'ancien standard, lors du traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'une embolie pulmonaire (EP) associée à une tumeur, sans que l'on observe d'augmentation des hémorragies majeures (16). Près de 85% des patients atteints de TEV étaient en traitement à cause de leur tumeur lors de l'inclusion dans l'étude ou dans les 6 mois précédents; dans un tiers des cas, il s'agissait de tumeurs gastro-intestinales (16).

CARAVAGGIO: pas d'augmentation du risque d'hémorragies majeures

Le risque de récurrence de TEV était comparable sous apixaban (10 mg 2 x/j. pendant 7 jours, puis 5 mg 2 x/j. jusqu'au mois 6 compris) et sous daltéparine (200 U.I./kg s.c. 1 x/j. pendant 1 mois, puis 150 U.I./kg s.c.

1 x/j. jusqu'au mois 6 compris) (Hazard Ratio [HR]: 0,63; intervalle de confiance [IC] à 95%: 0,37–1,07; p < 0,001 pour la non-infériorité et p = 0,09 pour la supériorité). Les hémorragies majeures (y.c. hémorragies gastro-intestinales majeures) étaient numériquement similaires fréquentes sous apixaban que sous daltéparine (22 contre 23 événements hémorragiques majeurs; HR: 0,82; IC à 95%: 0,40–1,69; p = 0,60; 11 contre 10 événements hémorragiques gastro-intestinaux majeurs; HR: 1,05; IC à 95%: 0,44–2,50). En ce qui concerne les hémorragies cliniquement significatives non majeures (critère d'évaluation secondaire de la sécurité), une augmentation du nombre de cas a été observée sous apixaban par rapport à la daltéparine (9% contre 6%; HR: 1,42; IC à 95%: 0,88–2,30). La survie sans événement a pu être prolongée sous apixaban (HR: 1,36; IC à 95%: 1,05–1,76). (16) Une méta-analyse parue tout récemment conclut elle aussi que les AOD représentent une option thérapeutique efficace pour les patients atteints d'une tumeur et d'une TEV aiguë, la prudence étant toutefois de mise chez les patients à risque hémorragique élevé. Le bénéfice clinique net (critère d'évaluation composé d'une récurrence de

Cas 2: Hématologie

HOMME ÂGÉ DE 59 ANS AVEC UNE EMBOLIE PULMONAIRE

Un homme de 59 ans se présente aux urgences avec une dyspnée, mais il est stable sur le plan cardiopulmonaire. Ses comorbidités connues comprennent une hypertension artérielle, un diabète sucré insulino-dépendant et une insuffisance rénale chronique (ClCr de 39 ml/min). Il a souffert d'un infarctus du myocarde il y a plusieurs années et prend actuellement de l'AAS, un bêta-bloquant, un inhibiteur de l'ECA et de l'atorvastatine. Le scanner du thorax révèle une embolie pulmonaire et un foyer évocateur d'un carcinome bronchique. Une bronchoscopie diagnostique avec biopsie est programmée. Qu'en est-il de l'anticoagulation chez ce patient?

TEV ou d'hémorragie majeure) était comparable avec l'HBPM (risque relatif: 0,86; IC à 95%: 0,60–1,23). (17)

Comment procéder au cabinet médical?

Le Dr Heizmann a présenté un cas issu de son cabinet (voir cas 2), avec l'interrogation suivante: doit-on traiter le patient atteint d'embolie pulmonaire avec suspicion de tumeur dans un cadre hospitalier ou ambulatoire? Le patient étant stable, il a pu recevoir un traitement ambulatoire. Au vu de la bronchoscopie programmée et des données les plus récentes, le Dr Heizmann a décidé d'instaurer un traitement par apixaban (10 mg 2 x/j. pendant 7 jours, puis 5 mg 2 x/j.) tout en maintenant l'AAS*. La bronchoscopie et la biopsie ont été réalisées à peine 1 semaine plus tard et après réduction de l'apixaban à la posologie standard (5 mg 2 x/j.), afin de garantir un moindre risque hémorragique. À cet égard, une pause périopératoire adéquate a été respectée.

Veuillez trouver les références et les autres liens sur la page suivante.

L'information professionnelle abrégée de l'Eliquis se trouve à page XX de ce numéro.

Les résultats de l'étude CARAVAGGIO ne sont pas inclus dans la version actuelle de l'information professionnelle.

- * Le traitement associant l'apixaban et un antiagrégant plaquettaire augmente le risque hémorragique. La prudence est de rigueur chez les patients traités simultanément par des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique (AAS). (18)
- ** L'apixaban n'est pas recommandé chez les patients dialysés et les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 15 ml/min. Des données cliniques limitées indiquent que les concentrations plasmatiques d'apixaban sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), ce qui peut conduire à une augmentation du risque hémorragique. (18)
- # Apixaban 2,5 mg BID si au moins 2 critères de réduction de la dose en cas de FAnv sont réunis, selon l'information professionnelle (18)

Références:

1. Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020 Aug 29; ehaa612.
2. Caldeira D et al.: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Arch Gerontol Geriatr 2019; 81: 209–214. (Corrigendum).
3. Hohnloser SH et al.: Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2012; 33(22): 2821–2830.
4. Halvorsen S et al.: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014; 35(28): 1864–1872.
5. Lopes RD et al.: An open-label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. Am Heart J 2018; 200: 17–23.
6. Lopes RD et al.: Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or pci in atrial fibrillation. N Engl J Med 2019; 380(16): 1509–1524.
7. Komen J et al.: Effects of policy interventions on the introduction of novel oral anticoagulants in Stockholm: an interrupted time series analysis. Br J Clin Pharmacol 2017; 83: 642–652.
8. Forslund T et al.: Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. Stroke 2018; 49: 2122–2128.

9. Lane DA et al.: Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: Results of a conjoint analysis. Clin Cardiol 2018; 41(6): 855–861.
10. Kearon C et al.: Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016; 149(2): 315–352.
11. van der Hulle T et al.: Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2014; 12(3): 320–328.
12. Konstantinides SV et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J 2019; 54(3): 1901647.
13. Raskob GE et al.: Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378(7): 615–624.
14. Young AM et al.: Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018; 36(20): 2017–2023.
15. McBane RD 2nd et al.: Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost 2020; 18(2): 411–421.
16. Agnelli G et al.: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med 2020; 382: 1599–1607.
17. Mulder FI et al.: Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Blood 2020; 136(12): 1433–1441.
18. Information professionnelle suisse d'Eliquis® (apixaban), état actuel.
19. Information professionnelle suisse de Xarelto® (rivaroxaban), état actuel.
20. Information professionnelle suisse de Lixiana® (édoxaban), état actuel.
21. Information professionnelle suisse de Pradaxa® (dabigatran), état actuel.

Les références sont disponibles sur demande.

Texte: Dr méd. Christine Mücke; rédaction: Valérie Herzog

La «nouvelle norme» dans l'anticoagulation. Focus sur WebUp, avec le soutien de BMS/Pfizer, 24 septembre 2020.

Cette contribution a été initiée, organisée et financée par Bristol-Myers Squibb SA/Pfizer AG. Première publication dans Ars Medici 21/2020.

Qu'est-ce que JE choiserais pour moi ?

Eliquis®
apixaban



Eliquis® offre un double avantage : une meilleure EFFICACITÉ* et moins de SAIGNEMENTS*† vs warfarine en cas de FANv

Eliquis® (apixaban). **I:** a) Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou. b) Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. c) Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte. **P:** a) 2,5 mg 2x/j. b) 5 mg 2x/j ; 2,5 mg 2x/j chez les patients présentant au moins 2 des critères suivants: âge ≥80 ans, poids corporel ≤60 kg, créatinine sérique ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l). c) Traitement de la TVP et de l'EP: 10 mg 2x/j durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg 2x/j; prévention de la récurrence de TVP et d'EP: 2,5 mg 2x/j après au minimum 6 mois de traitement par Eliquis 5 mg 2x/j ou par un autre anticoagulant. Non recommandé en cas de clairance de la créatinine <15 ml/min. **CI:** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Maladies hépatiques associées à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). **MP:** situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire/péridurale, ainsi qu'en cas d'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure (les cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure sont à retirer au plus tard 5 heures avant la première administration d'Eliquis®). Utilisation concomitante de médicaments qui agissent sur l'hémostase. Insuffisance rénale sévère. Non recommandé après une intervention chirurgicale pour fracture de hanche, chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, chez les patients souffrant du syndrome des antiphospholipides, pendant la grossesse/l'allaitement, chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. Contient du lactose. **IA:** prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, d'antiagrégants plaquettaires, d'AINS (y compris l'AAS), des inhibiteurs de P2Y12. Non recommandé en co-administration avec d'autres anticoagulants ou des substances associées aux saignements sévères. Les paramètres de coagulation sont influencés. **El fréquents:** anémie, hémorragie oculaire, hémorragie, hématome, épistaxis, nausée, hémorragie GI et rectale, saignements de gencives, hématurie, ménorragie, contusion. **Prés:** comprimés filmés à 2,5 mg: 20, 56, 100, 168. Comprimés filmés à 5 mg: 56, 100, 168. Catégorie de vente B. **Titulaire de l'autorisation:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen. Pour des informations détaillées, voir l'information professionnelle, sous www.swissmedinfo.ch. (V024)

* démontré dans l'étude ARISTOTLE¹ sur la sécurité et l'efficacité de l'apixaban vs. warfarine chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Il n'existe aucune étude comparative directe prospective randomisée avec d'autres NACO.

† Saignements majeurs suivant les critères de l'ISTH

ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis ; NACO = non anti-vitamine K anticoagulant oral ; FANv = fibrillation auriculaire non-valvulaire

Références : 1. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

April 2020 432CH2002238-01
www.eliquis.ch

Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich
www.pfizer.ch

Bristol-Myers Squibb SA
Hinterbergstrasse 16
6312 Steinhausen
www.bms.ch



Bristol Myers Squibb™



Traitement des patients souffrant de Covid-19 aux soins intensifs: l'expérience neuchâteloise

Dre MOA-LINA HALLER^a, Dre MARIE-EVE BRUNNER^a et Pr HERVÉ OLIVIER ZENDER^{a,b}

Rev Med Suisse 2020; 16: 2284-6

Le SARS-CoV-2 est apparu en Suisse en février 2020, avec les premiers cas déclarés dans le canton de Neuchâtel en mars. 43 patients ont été admis aux soins intensifs du Réseau hospitalier neuchâtelois sur une période de 2 mois. 55 % ont été intubés et ventilés, dont 66 % ont bénéficié d'une ventilation en décubitus ventral. Tous les patients ont été traités par hydroxychloroquine. Les traitements antirétroviraux ont été introduits dans la majorité des cas. Une patiente a bénéficié de remdésivir. Près de la moitié des patients ont été traités par tocilizumab. Un patient a bénéficié de la transfusion de plasma de patients convalescents. Le taux de mortalité a atteint 17 %. Ces résultats sont comparables à ceux des centres universitaires de soins intensifs en Suisse.

Intensive care unit treatment for patients suffering from COVID-19: the Neuchâtel experience

SARS-CoV-2 appeared in Switzerland in February 2020 and reached Neuchâtel in March. During 2 months, 43 patients were admitted in the intensive care unit. 55% of ICU admitted patients received mechanical ventilation, 66% of which in prone position. All patients were treated with hydroxychloroquine. The majority of patients received antiretrovirals. One patient was treated with remdesivir. Near half the patients were treated with tocilizumab. One patient received a convalescent plasma obtained from patients who had recovered from COVID-19. The mortality rate was 17%. These results are in line with those from university intensive care units in Switzerland.

INTRODUCTION

Le 11 mars 2020, l'état de pandémie lié au SARS-CoV-2 est déclaré par l'OMS. La Suisse n'est pas épargnée, avec le premier cas déclaré au Tessin fin février 2020. Le premier patient atteint de Covid-19 est admis aux soins intensifs du Réseau hospitalier neuchâtelois (RHNe) le 10 mars 2020, et un premier patient est intubé suite à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) le 13 mars 2020. Fort de l'expérience du Tessin, de l'Italie et de la Chine, le RHNe a notablement augmenté la capacité d'accueil de son service de

soins intensifs sur le site de Neuchâtel et celui de La Chaux-de-Fonds. La **figure 1** montre les caractéristiques des patients admis aux soins intensifs.

Le Covid-19 étant une maladie émergente, il n'existe actuellement aucun médicament ayant définitivement fait ses preuves. La majorité des traitements médicamenteux ont été administrés hors indication (off label). Le présent article décrit la prise en charge des patients admis aux soins intensifs du RHNe durant la période mars-mai 2020.

VENTILATION MÉCANIQUE

Aux RHNe, entre le 1^{er} mars et le 1^{er} mai 2020, 43 patients ont été admis aux soins intensifs, dont 24 (55 %) ont été intubés et ventilés. La durée de l'intubation a varié de 3 à 28 jours, pour une moyenne de 12 jours. Lorsque, malgré les réglages optimaux du ventilateur, le degré d'hypoxémie ne s'améliorait pas, le patient a bénéficié de ventilation en position ventrale (prone position) sur la base de l'étude PROSEVA ayant démontré une baisse de la mortalité en cas de SDRA avec cette modalité ventilatoire.¹ 66 % des patients intubés ont bénéficié de ce positionnement, avec en moyenne 3 séances d'au moins 16 heures. Un patient a été transféré dans un centre universitaire pour bénéficier d'une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO); il est décédé dans les suites de sa prise en charge.

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX Chloroquine

La chloroquine et l'hydroxychloroquine (l'un de ses métabolites) sont des bases faibles augmentant le pH endosomal. Ces deux molécules modifient la glycosylation du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, empêchant la fusion cellule-virus. De plus, la chloroquine possède également un rôle immunomodulateur qui participe de manière synergique à son effet antiviral in vitro.² 100 % des patients des soins intensifs du RHNe ont bénéficié d'hydroxychloroquine avec une surveillance attentive de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme n'a été objectivé. Suite à la publication dans le *Lancet*, le 22 mai 2020, de l'analyse du registre multinational concernant l'efficacité de la chloroquine,³ le traitement d'hydroxychloroquine a été interrompu. La première étude randomisée contrôlée ouverte (open label) publiée chez 150 patients ne montre aucun bénéfice.⁴

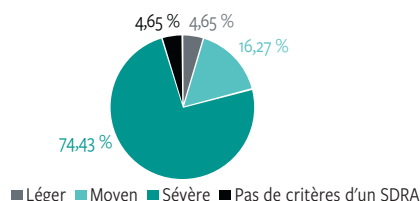
^aService des soins intensifs, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois – Pourtalès, 2000 Neuchâtel, ^bUnité des soins continus, Service de médecine interne, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois – La Chaux-de-Fonds, 2300 La Chaux-de-Fonds
moa-lina.haller@rhne.ch | marie-eve.brunner@rhne.ch
herve.zender@rhne.ch

FIG 1 Caractéristiques des patients admis aux soins intensifs du RHNePériode du 1^{er} mars au 1^{er} mai 2020.

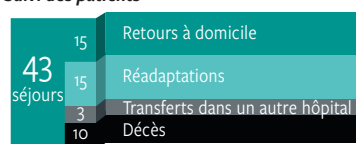
RHNe: Réseau hospitalier neuchâtelois; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aigu.

Nombre de séjours aux soins intensifs

43 séjours

Genre**Âge (moyenne d'âge de 66 ans)****Sévérité du syndrome de détresse respiratoire****Durée moyenne de séjour**

10 jours

Suivi des patients**Antirétroviraux (lopinavir/ritonavir)**

En 2004, Chu et coll. objectivent que le lopinavir, un inhibiteur protéasique de type 1, qui est généralement utilisé comme antirétroviral pour le VIH, inhibe la réplication du SARS-CoV in vitro.⁵ 86 % des patients admis aux soins intensifs du RHNe ont bénéficié de ce traitement antirétroviral après vérification des interactions médicamenteuses. En mai 2020, Cao et coll. publient une étude randomisée ouverte chez 199 patients qui ne trouve pas de bénéfice à ce traitement.⁶ Ceci a poussé les experts internationaux à se prononcer faiblement contre l'utilisation systématique des traitements antirétroviraux.⁷

Remdésivir

Le remdésivir est un analogue de l'adénosine qui, une fois intégré dans l'ARN du virus, interfère avec l'ARN polymérase et empêche la réplication du virus. L'étude de cohorte réalisée par Grein et coll. met en évidence une amélioration clinique pour 36 des 53 patients traités.⁸ Un patient a bénéficié de ce traitement au RHNe, sans effets secondaires notables et avec une bonne évolution. La première étude randomisée contrôlée en double aveugle publiée, menée chez 237 patients, ne montre cependant aucun bénéfice.⁹

Tocilizumab

Le tocilizumab est une immunoglobuline humanisée bloquant le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6). Développé initialement pour traiter des maladies inflammatoires, le tocilizumab a été envisagé pour le traitement des SDRA dus au SARS-CoV-2 afin de diminuer la réponse inflammatoire impliquée dans la physiopathologie du SDRA. Chen et coll. ont mis en évidence une corrélation entre le taux d'IL-6, la virémie du SARS-CoV-2, et un mauvais pronostic.¹⁰ Le tocilizumab a été administré à 18 patients (42 %) des soins intensifs du RHNe avec un syndrome inflammatoire important, malgré les autres traitements. Les

experts internationaux n'ont pas émis de recommandations quant à ce traitement, en raison du manque de données concernant sa sécurité et son efficacité.⁷ Une étude portant sur 100 cas en Italie a montré une possible corrélation entre l'utilisation du tocilizumab et une amélioration clinique dans 75 % des cas.¹¹ À notre connaissance, aucune étude randomisée et contrôlée n'a été publiée à ce jour.

TRANSFUSION DE PLASMA DE PATIENTS CONVALESCENTS

Basé sur le postulat que le plasma des patients contient des anticorps contre le SARS-CoV-2, ce traitement est cependant controversé.⁷ À l'époque de l'épidémie du SARS-CoV, quelques essais de traitement par transfusion de plasma de patients convalescents ont été publiés, suggérant un intérêt thérapeutique dans la phase précoce de l'infection.¹² Néanmoins, l'administration d'immunoglobuline est associée à des effets secondaires tels que des réactions anaphylactiques, des insuffisances rénales, des réactions hémolytiques ou encore des méningites aseptiques.¹³ L'avis d'experts émet une recommandation faible contre l'utilisation systématique des immunoglobulines.⁷ Ce traitement a été utilisé chez un patient aux soins intensifs du RHNe, en dernier recours et l'évolution du patient a été favorable.

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVE

La prise en charge au RHNe a suivi la philosophie des traitements combinés et adaptés au cas par cas. Toutes les décisions ont été prises après discussion avec le médecin-chef de notre service d'inféctiologie. Ainsi, certains traitements ont été cumulés si aucune contre-indication à une molécule n'était trouvée. Dans les cas critiques d'insuffisance respiratoire, toute la palette des traitements a été appliquée. Malgré cela, le taux de mortalité global a atteint 26 % (17 % après exclusion des patients avec des limitations thérapeutiques initiales et ne

désirant pas être intubés). À l'heure actuelle, selon les dernières recommandations, un patient hospitalisé aux soins intensifs dans le cadre d'une infection due au SARS-CoV-2 bénéficie d'une approche surtout symptomatique, avec l'introduction au cas par cas de glucocorticoïdes. Ce dernier traitement est considéré suite à la publication du rapport préliminaire de l'étude RECOVERY qui met en évidence une diminution de la mortalité à 28 jours sous de petites doses de dexaméthasone.¹⁴

L'EXPÉRIENCE DU RHNE

Sur le site de Pourtalès, nous avons, en temps normal, une unité de 10 lits de soins intensifs pouvant prendre en charge 6 patients ventilés. Les 4 autres lits sont destinés à des patients non ventilés ou à des patients de l'unité cérébrovasculaire. Cette unité cérébrovasculaire a été déplacée en début d'épidémie afin de libérer des places pour les patients Covid-19. Onze autres lits de soins intensifs ont été créés d'une part dans la salle de réveil (6 lits) et d'autre part dans une partie du bloc opératoire (5 lits). Une unité Covid a été créée au sein d'une unité de chirurgie par le service de pneumologie afin de prendre en charge les patients Covid ne remplissant pas les critères de soins intensifs. Sur le site de La Chaux-de-Fonds, l'unité des soins continus (4 lits) et l'unité d'hospitalisation de courte durée (6 lits) sont devenus une unité de soins intensifs de 10 lits. Cette organisation conjointe entre le service des soins intensifs du site de Pourtalès, l'unité de soins continus du site de La Chaux-de-Fonds et le service d'anesthésie a permis l'augmentation du nombre de lits de soins intensifs jusqu'à un total de 31 lits, tous équipés d'un ventilateur. Par chance, le service des soins intensifs de Pourtalès avait changé son parc de ventilateurs «lourds» au début du mois de mars, ce qui fait que le RHNe disposait, au début de la pandémie, d'une importante réserve de ventilateurs pour les soins intensifs.

L'équipe médicale a été renforcée par des internes en médecine, en anesthésie et en pédiatrie connaissant le service des soins intensifs. Des médecins adjoints des urgences et d'anesthésie disposant d'un titre de la Fédération des médecins suisses (FMH) ou de compétences en soins intensifs sont également venus renforcer l'équipe habituelle.

Le flux d'air des soins intensifs a été modifié afin de générer une pression négative dans toutes les chambres. Un sas a été construit entre le desk infirmier et les chambres des patients, afin de réduire les risques de contamination du personnel. Un

protocole strict d'habillage et de déshabillage a été mis en place. Tout le personnel entrant dans les chambres de patients atteints de Covid-19 devait porter un masque FFP2, des lunettes de protection ainsi qu'une surblouse.

Durant cette vague épidémique, 43 patients atteints de Covid-19 ont été admis aux soins intensifs, sans limitation d'accès. Nous avons heureusement toujours eu des lits de soins intensifs disponibles et ainsi pu accueillir tous les patients nécessitant nos soins et même quelques patients pour lesquels l'attitude thérapeutique était limitée. Nous avons aussi accueilli 2 patients ventilés avec SDRA à la demande de la France (un sur le site de Pourtalès et un sur le site de La Chaux-de-Fonds). Sept patients ont été admis avec d'emblée une attitude de non-intubation en raison de l'âge, de comorbidités ou par choix personnel. Ils sont tous décédés. Trois autres patients sont décédés d'une défaillance multiorganique et ont bénéficié d'un retrait thérapeutique après discussion avec les proches. Le 11^e décès est survenu après le transfert d'un patient en centre universitaire afin de le faire bénéficier d'un support par ECMO, portant le taux de mortalité des patients intubés, sans limitation thérapeutique, à environ 17%.

Malgré cette période difficile et pleine d'incertitude, nous avons pu compter sur une équipe multidisciplinaire, avons été rejoints par des spécialités cousines comme l'anesthésie et les urgences, et avons travaillé en bonne intelligence.

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

Remerciements: Les auteurs remercient Mme Oriane Bouille pour son travail d'infographie.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Comme tous les autres hôpitaux suisses, le Réseau hospitalier neuchâtelois a dû faire face à la pandémie de SARS-CoV-2 et il a pu accueillir les patients nécessitant des soins intensifs en triplant son nombre de lits
- Malgré la gravité de l'atteinte pulmonaire en lien avec le syndrome de détresse respiratoire aigu imputable au SARS-CoV-2, la mortalité est restée inférieure à 17% des patients ventilés
- Les modalités spécifiques de prise en charge du Covid-19 (médicaments, type de ventilation artificielle, etc.) ne sont à ce jour pas encore clairement déterminées

1 Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.

2 Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.

3 Mehra MR, Desai SS, Schritzkra F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020;S0140-6736(20)31180-6.

4 Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019:

open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849.

5 Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.

6 Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir – ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99.

7 *Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-87.

8 Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for

patients with severe covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327-36.

9 *Wang Y, Zhang D, Du G, et al.

Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78.

10 Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa449.

11 *Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 pa-

tients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* 2020;19:102568.

12 Cheng Y, Wong R, Soo YOY, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6.

13 Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013;27:171-8.

14 **Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoA2021436.

* à lire

** à lire absolument



Articles publiés
sous la direction de

**PIERRE-YVES
RODONDİ**

Directeur de l'Institut
de médecine de
famille
Université de
Fribourg, Fribourg

**BENEDIKT M.
HUBER**

Centre de pédiatrie
intégrative
Clinique de pédiatrie
Hôpital cantonal
Fribourg

Médecine complémentaire et intégrative: que dire en 2020?

Pr PIERRE-YVES RODONDİ et Dr BENEDIKT M. HUBER

En juin 2020 aurait dû avoir lieu le congrès annuel de la Société suisse de pédiatrie. La pandémie actuelle en a décidé autrement, obligeant de reporter ce congrès aux 10 et 11 juin 2021 à Fribourg. Le thème principal de ce congrès est la médecine intégrative en pédiatrie. De par sa topographie, la ville de Fribourg compte de nombreux ponts: un lieu idéal pour réfléchir à la manière de construire des ponts entre médecines conventionnelle et complémentaire. En 2009, la population a largement accepté le contre-projet sur la médecine complémentaire par 67% des voix. Que le médecin la recommande ou non, les patients y ont régulièrement recours. En effet, la dernière Enquête suisse sur la santé, réalisée en 2017, a montré que 38% de la population de 15 ans et plus en Suisse romande ont recours au moins une fois par année à un traitement de médecine complémentaire, un chiffre en constante augmentation depuis 2002.¹ Sur le plan hospitalier, une enquête réalisée au CHUV en 2016 a montré que 15 médecines complémentaires étaient proposées aux patients dans 51 unités différentes, essentiellement de l'hypnose, mais également par exemple du massage, de la réflexologie, du tai-chi ou de l'acupuncture, soins souvent délivrés aux patients sans mention dans le dossier médical.² Ce constat est très probablement identique dans d'autres hôpitaux de Suisse.³

Quel est le rôle du médecin dans ce domaine? Tout d'abord poser la question sur les médecines complémentaires à ses patients. Selon la dernière méta-analyse sur le sujet, seuls 33% des patients disent à leur médecin qu'ils ont recours aux médecines complémentaires.⁴ Les médecins manquent certainement d'informations sur le sujet et sont donc en difficulté pour aider les patients à décider de recourir à telle ou telle thérapie ou pas. C'est dans ce

contexte que l'Université de Lausanne a introduit dès 2010 un cours structuré sur les médecines complémentaires pour les étudiants en médecine. Il s'agissait de donner des informations factuelles sur ces thérapies, notamment concernant les bénéfices et risques potentiels. Un commentateur fréquent des étudiants était de bénéficier enfin de cours sur les médecines complémentaires sans a priori, permettant de se forger leur propre avis sur le sujet. Pour la première fois en Suisse romande, une université engageait des médecins pour analyser la littérature, enseigner et mettre en route des projets de recherche dans ce domaine. L'enseignement sur la médecine complémentaire fait désormais partie des objectifs d'apprentissage PROFILES pour les étudiants en médecine suisses.

Au début des années 2000, plusieurs institutions académiques aux États-Unis (www.imconsortium.org) ont développé une réponse pragmatique à l'évolution de la médecine complémentaire sous le nom de médecine intégrative: prendre en compte le patient dans son ensemble, renforcer la relation médecin-patient et lui proposer la thérapie la plus adéquate en se basant sur les données scientifiques, dont les actuelles permettent par exemple pour une lombalgie de plutôt recommander des thérapies manuelles que des médicaments en première intention.⁵ Toutefois, l'accès à ces traitements, que ce soit pour le remboursement par l'assurance maladie de base ou le choix de la thérapie, n'est pas encore facilité, notamment pour les plus démunis. La traduction française du *Guide de médecine intégrative* de la clinique Mayo, parue en septembre 2020 aux Éditions Planète Santé, devrait permettre de mieux s'y retrouver parmi la multitude de médecines complémentaires.⁶ À l'hôpital cantonal de Fribourg, la Clinique de pédiatrie a décidé,

**TOUT D'ABORD
POSER LA
QUESTION SUR
LES MÉDECINES
COMPLÉMENTAIRES
À SES
PATIENTS**

Bibliographie

- 1 — Office fédéral de la santé publique. Enquête suisse sur la santé 2017. www.admin.ch/gov/fr/accueil/documentation/communiques.msg-id-74151.html. Accédé le 13.9.2020
- 2 — Rodondi PY, Lüthi E, Dubois J, et al. Complementary medicine provision in an academic hospital: evaluation and structuring project. J Altern Complement Med 2019;25:606-12.
- 3 — Widmer M, Donges A, Wapf V, Busato A, Herren S. The supply of complementary and alternative medicine in Swiss hospitals. Forsch Komplementärmed 2006;13:356-61.
- 4 — Foley H, Steel A, Cramer H, Wardle J, Adams J. Disclosure of complementary medicine use to medical providers: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2019;9:1573.
- 5 — Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017;166:514-30.
- 6 — Bauer BA. Guide de médecine intégrative de la Clinique Mayo. Genève: Ed. Planète santé, 2020.

depuis 2015, de passer de la théorie à la pratique en proposant des médecines complémentaires à ses patients lorsque cela était indiqué. Cette expérience très positive permet de montrer que l'intégration de ces thérapies ne diminue ni la crédibilité d'une institution ni la qualité des soins qui y sont prodigués.

Comme pour tout type de soin, il est important que les patients puissent s'adresser à des thérapeutes bien formés. En ce qui concerne les médecins exerçant une médecine complémentaire, il existe en Suisse des formations accréditées par l'Institut suisse pour la formation médicale postgraduée et continue (ISFM) sous la forme d'attestations de formation complémentaire, qui ne peuvent être acquises qu'après avoir obtenu un titre de formation postgraduée. En ce qui concerne les thérapeutes, les formations sont régulées de différentes manières. Pour l'ostéopathie, la formation très bien réglementée passe par une Haute école de santé depuis 2014, et l'exercice de ce métier nécessite un droit de pratique. Pour certaines thérapies, des formations aboutissant à un diplôme fédéral existent depuis 2016, alors que pour d'autres aucune formation officielle n'existe. Ainsi, conseiller un thérapeute n'est pas toujours évident. Bien qu'il n'existe pas de recommandation générale, le moyen le plus simple est de conseiller à nos patients de ne pas faire confiance à un thérapeute qui réfute en bloc le traitement conventionnel, ainsi que de se fier plus au bouche-à-oreille qu'au contenu d'un site internet. La plupart des thérapies complémentaires ne font pas l'objet d'une

autorisation de pratique dans une grande partie des cantons suisses. N'étant donc pas considérées officiellement comme un professionnel de santé, un tel thérapeute, ayant par exemple commis un abus sexuel, échappe aux contrôles de santé publique, et peut même rester remboursé par les assurances complémentaires malgré une condamnation. Il existe pourtant un intérêt public prépondérant à ce que l'État protège la population de ce type de dérive et préserve en même temps la crédibilité des thérapeutes sérieux, vu le nombre important de thérapeutes exerçant en Suisse. Une autorisation de pratique, comme pour les autres professions de santé, permettrait de définir non seulement une éthique et des devoirs professionnels, mais surtout la possibilité de procédures disciplinaires qui pourraient être dirigées contre l'abuseur parallèlement à la procédure pénale. La situation actuelle n'est tout simplement pas acceptable, et le coût d'un tel contrôle n'est pas un argument valable contre une telle procédure de contrôle.

Le paysage de la médecine a beaucoup changé au cours des vingt dernières années notamment en ce qui concerne la relation entre médecines conventionnelles et complémentaires: la Suisse fait œuvre de pionnier dans sa manière d'appréhender le sujet. La création de ponts entre les différents types de médecine ne pourra se faire que dans un dialogue interprofessionnel constructif et un cadre clair, ceci pour le bien de nos patients.

**NE PAS FAIRE
CONFIANCE À UN
THÉRAPEUTE QUI
RÉFUTE EN BLOC
LE TRAITEMENT
CONVENTIONNEL**

La pédiatrie intégrative fait partie intégrante des soins pédiatriques en Suisse

Dr BENEDIKT M. HUBER^{a,b}, Pr PIERRE-YVES RODONDI^c et Pr JOHANNES WILDHABER^{a,b}

Rev Med Suisse 2020; 16: 2289-92

Basée sur l'évidence et l'expérience, la pédiatrie intégrative utilise des thérapies conventionnelles et complémentaires dans une approche interprofessionnelle, pour promouvoir de manière optimale le développement et la santé des enfants et adolescents. La Suisse dispose d'un niveau élevé de soins pédiatriques incluant la médecine complémentaire. De nombreux pédiatres et médecins de famille offrent une approche intégrative aux patients, basée sur des formations supplémentaires en médecine complémentaire, ce qui garantit une prise en charge large et compétente. Le Groupe d'intérêt suisse pour la pédiatrie intégrative de la Société suisse de pédiatrie traite de toutes les questions relatives à la médecine complémentaire et l'approche intégrative en pédiatrie, y compris l'organisation des formations et la coordination de la recherche.

Pediatric integrative medicine is an integral part of child health care in Switzerland

Based on evidence and experience, pediatric integrative medicine uses conventional and complementary therapies in an interprofessional approach to optimally support health and development of children and adolescents. Switzerland has a high standard of child health care including complementary medicine. Many pediatricians and family physicians offer an integrative approach to their patients based on additional trainings in complementary medicine, which ensures a full and competent medical care. The Swiss Interest Group for Integrative Pediatrics of the Swiss Society of Pediatrics deals with all questions relating to complementary and integrative medicine in pediatrics including the organization of training events and the coordination of research projects.

INTRODUCTION

Pouvons-nous envisager des soins aux enfants et adolescents qui utilisent en plus de thérapies conventionnelles des méthodes traditionnelles et complémentaires, en les combinant de différentes manières selon la situation individuelle et prenant en compte l'état actuel des connaissances scienti-

fiques, ainsi que les besoins des patients? Que dire de soins pédiatriques, qui complètent les méthodes thérapeutiques basées sur la technologie de pointe avec des remèdes traditionnels et thérapies complémentaires, à condition que ces derniers contribuent à maintenir ou rétablir la santé en soutenant spécifiquement les processus d'autoguérison? Ou encore une médecine pédiatrique centrée sur la relation entre le médecin, le patient et sa famille, qui ne se perde pas d'un côté dans des actes techniquement possibles, dans les forfaits par cas ou le managed-care, et de l'autre côté dans une médecine alternative irrationnelle? Ce type de service en pédiatrie n'est pas une utopie, mais une réalité quotidienne pour de plus en plus de pédiatres en Suisse, une approche dont la dénomination actuelle est pédiatrie intégrative ou médecine intégrative en pédiatrie.^{1,2}

LA MÉDECINE INTÉGRATIVE

Les termes de médecines conventionnelle, complémentaire et alternative ne sont pas toujours utilisés uniformément par les professionnels, ce qui complique la communication et les discussions objectives. Les définitions proposées dans le **tableau 1** permettent de clarifier la terminologie utilisée. À un niveau supérieur, le terme médecine intégrative décrit une approche centrée sur le patient, qui utilise, sur la base de l'évidence et de l'expérience, les méthodes préventives et thérapeutiques appropriées, y compris les thérapies complémentaires, pour promouvoir la santé et soutenir la guérison.³ Compléter l'éventail thérapeutique conventionnel par des thérapies complémentaires permet d'élargir les possibilités de traitement et d'obtenir des synergies. Cet élargissement crée donc une valeur ajoutée par rapport à une approche uniquement

	TABEAU 1	Définitions des termes
Médecine conventionnelle		La médecine scientifique prédominante dans les pays occidentaux («médecine universitaire», mainstream medicine)
Médecine alternative		Méthodes thérapeutiques, qui remplacent celles de la médecine conventionnelle
Médecine complémentaire		Méthodes thérapeutiques, qui élargissent et complètent celles de la médecine conventionnelle
Médecine intégrative		Approche globale intégrée, avec une application coordonnée des méthodes thérapeutiques conventionnelles et complémentaires, et un accent mis sur la collaboration interprofessionnelle

^aCentre de pédiatrie intégrative, Clinique de pédiatrie, HFR Fribourg – Hôpital cantonal, 1708 Fribourg, ^bServcie de pédiatrie, Département de la santé communautaire, Faculté des sciences et de médecine, Université de Fribourg, 1700 Fribourg, ^cInstitut de médecine de famille, Faculté des sciences et de médecine, Université de Fribourg, 1700 Fribourg
benedikt.huber@h-fr.ch | pierre-yves.rodondi@unifr.ch
johannes.wildhaber@h-fr.ch

conventionnelle, tant pour le médecin, qui peut traiter d'une manière plus différenciée, que pour le patient. En médecine intégrative, il est possible d'utiliser des thérapies complémentaires dans un premier temps seules ou directement en combinaison avec des thérapies conventionnelles, ceci en fonction de la situation donnée.²

S'il semble sans doute clair pour certaines thérapies de les considérer comme «conventionnelles», il est parfois difficile d'en attribuer d'autres à la catégorie conventionnelle ou complémentaire, ce d'autant plus que cela peut varier géographiquement ou au cours du temps. Les deux exemples suivants le démontrent clairement. Bien avant le début de la médecine scientifique contemporaine au 19^e siècle, les remèdes à base de plantes étaient largement répandus et établis comme standard thérapeutique, alors qu'aujourd'hui, la phytothérapie fait partie des médecines complémentaires. L'administration de bactéries pour soutenir la symbiose était utilisée depuis plusieurs années surtout en médecine complémentaire, alors qu'aujourd'hui, les probiotiques sont de plus en plus reconnus en médecine conventionnelle pour différentes pathologies suite aux études sur la flore intestinale, un domaine actuellement en plein développement.

Les thérapies conventionnelles et complémentaires employées dans un cas individuel dépendent de l'évidence scientifique et de l'expérience médicale. De plus, les besoins personnels du patient ainsi que les aspects culturels et les facteurs sociétaux jouent un rôle considérable pour le choix des thérapies. Que ce soit pour la prévention ou la thérapie, la médecine intégrative est caractérisée par un pluralisme de thérapies permettant une prise en charge globale des patients. Par analogie, plusieurs instruments différents sont nécessaires pour réaliser une symphonie. Ce pluralisme n'est pas seulement fondé sur notre société pluraliste, mais notamment sur les perspectives et approches diverses et complémentaires, qui sont nécessaires pour comprendre l'être humain dans sa globalité.^{4,5} C'est effectivement la vision globale de l'être humain et donc une anthropologie médicale non réductionniste qui peut fournir la base commune pour une vraie intégration des différentes approches thérapeutiques dites «conventionnelles» et «complémentaires».⁵ En ce sens, la médecine intégrative devrait être plus qu'une simple addition ou combinaison de diverses thérapies.

MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES ET PÉDIATRIE INTÉGRATIVE EN SUISSE

La Suisse est reconnue pour la qualité des soins aux enfants et adolescents.⁶ Cela inclut des médecines complémentaires et beaucoup de pédiatres exercent leur métier selon les principes de la médecine intégrative.¹ Parmi le très grand nombre de différentes méthodes de médecine complémentaire, quatre sont au bénéfice d'une reconnaissance officielle de formation pour les médecins, et sont aussi les plus répandues chez les pédiatres en Suisse: l'homéopathie, la médecine anthroposophique, la médecine traditionnelle chinoise/l'acupuncture et la phytothérapie.^{1,7} Pour ces quatre méthodes, il existe des programmes de formations structurées validés par l'Institut suisse pour la formation médicale postgraduée et continue (ISFM). Ceux-ci permettent d'obtenir une attestation de

formation complémentaire, après avoir terminé la formation postgraduée en pédiatrie ou dans une autre spécialité.⁸ L'offre ou la coordination de différentes thérapies complémentaires – ou au moins la communication autour de différentes options thérapeutiques – par le médecin traitant est la situation souvent souhaitée par les patients en pédiatrie.^{9,10} Celle-ci garantit un suivi médical complet et compétent, et diminue le risque que les patients s'adressent à des thérapeutes alternatifs aux pratiques médicales douteuses. À cet effet, une communication ouverte et sincère entre le médecin et le patient s'avère indispensable. Actuellement, les patients ne parlent au médecin de leur recours à une médecine complémentaire que dans un tiers des consultations.¹¹

En Suisse, comme dans de nombreux autres pays, il existe une importante demande et une utilisation répandue de thérapies complémentaires chez les enfants et adolescents. Selon une enquête aux urgences de l'hôpital pédiatrique de Zurich, 58% des enfants avaient déjà utilisé des thérapies complémentaires pour une maladie précédente et 25% avaient reçu une thérapie complémentaire pour le problème de santé pour lequel ils consultaient aux urgences.¹⁰ Aux soins intensifs pédiatriques, la majorité des parents apprécieraient l'emploi de thérapies complémentaires.¹² Le recours à la médecine complémentaire chez les enfants est de plus de 50% dans la plupart des pays européens,¹³ avec une proportion plus élevée chez les enfants et adolescents souffrant d'une maladie chronique par rapport à ceux en bonne santé.¹⁴ Selon une étude récente, presque tous les pédiatres de Suisse (97%) disent avoir été interrogés par des patients ou leurs parents concernant des possibilités thérapeutiques complémentaires.¹

Même sans offrir soi-même des thérapies complémentaires, cette forte demande exige quelques connaissances de base sur les médecines complémentaires de la part des pédiatres et médecins de famille, qui sont en général des interlocuteurs principaux pour toutes les questions relatives à la santé, la maladie et le développement. D'ailleurs, deux tiers des pédiatres en Suisse ayant répondu à un sondage ont exprimé leur intérêt à des formations au sujet de la médecine complémentaire et intégrative.¹ Sur le plan pratique, le National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH, un centre des National Institutes of Health (NIH)) a émis des recommandations sur les aspects à discuter lors d'une consultation (tableau 2).

LE GROUPE D'INTÉRÊT SUISSE POUR LA PÉDIATRIE INTÉGRATIVE

En 2017, plusieurs pédiatres ont fondé un groupe d'intérêt pour la pédiatrie intégrative (Swiss Interest Group for Integrative Pediatrics (SIGIP), www.sigip.org) sur le modèle de la «Section on integrative medicine» de l'American Academy of Pediatrics. Ce groupe a reçu le mandat officiel de la Société suisse de pédiatrie de traiter le sujet de la pédiatrie intégrative et toutes les questions relatives à la médecine complémentaire en pédiatrie.¹⁵ Il est ouvert à tous les pédiatres en Suisse intéressés par une approche intégrative, qu'ils aient ou non suivi une formation en médecine complémentaire. Actuellement, plus de 80 membres en font partie, issus de tous les secteurs de la pédiatrie. En tant qu'interlocuteur compétent,

TABEAU 2 Parler de médecine complémentaire en consultation (recommandations)

Recommandations	Explications	Exemples de questions
Respecter la perspective, les valeurs et la culture du patient et de sa famille	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser une communication centrée sur le patient et sa famille, en démontrant du respect et le souci de vouloir collaborer ensemble Maintenir le dialogue 	Quelles sont les valeurs qui sont importantes pour vous?
Demander systématiquement au patient s'il utilise une ou plusieurs thérapies complémentaires. Lui demander lesquelles	<ul style="list-style-type: none"> Les patients et leurs parents ne déclarent souvent pas spontanément les thérapies complémentaires utilisées Cette question est essentielle, notamment pour connaître les risques potentiels d'interactions En citant des exemples de thérapies, la compréhension du patient sera facilitée 	Avez-vous recours à des vitamines, des plantes, de l'acupuncture, ou d'autres thérapies complémentaires?
Suivre l'évolution de la réponse au traitement et établir des objectifs à atteindre avec le traitement	<ul style="list-style-type: none"> Fixer avec le patient et sa famille des objectifs mesurables à atteindre, en prenant en compte le concept <i>primum non nocere</i> Réévaluer la pertinence d'une thérapie si elle n'apporte pas de bénéfice 	Selon notre discussion, vous et moi ne constatons pas d'effet bénéfique, que pensez-vous d'interrompre cette thérapie?
Éduquer soi-même, le patient et sa famille	<ul style="list-style-type: none"> Connaître les concepts de médecine complémentaire et de l'approche intégrative Chercher des informations scientifiques fiables sur les médecines complémentaires S'informer sur les concepts des thérapies utilisées par le patient 	Selon les informations scientifiques que j'ai lues, ce traitement ne va pas vous amener de bénéfice, mais il ne présente pas de risque d'interactions avec votre traitement actuel. Souhaitez-vous tout de même le prendre?

(Adapté de réf. 2 et National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH, NIH), États-Unis).

le SIGIP met à disposition une grande expertise en médecine complémentaire pour les enfants et adolescents. Parmi ses missions figurent également l'organisation de formations et la coordination de projets de recherche sur des questions liées aux thérapies complémentaires et l'approche intégrative en pédiatrie.

RECHERCHE ET CONGRÈS SCIENTIFIQUES

Il existe un besoin considérable de recherche de qualité en médecine complémentaire et intégrative en pédiatrie.¹⁶ Au-delà des structures existantes dans les hôpitaux universitaires et centres de recherche académiques,⁶ celle-ci devrait également impliquer les pédiatres en cabinet, par analogie avec la recherche de plus en plus établie en médecine de famille. Ainsi, divers sujets et questions de la pédiatrie intégrative peuvent être investigués selon les principes de la médecine factuelle.¹⁷ Cependant, le manque de preuves scientifiques relatives à l'efficacité des thérapies complémentaires ne devrait pas constituer a priori un obstacle à leur utilisation, pour autant qu'elles ne présentent pas un risque connu concernant la sécurité du patient. En pratique, le schéma du **tableau 3**, prenant en compte la recherche clinique et l'expérience médicale, peut être utile pour la sélection des thérapies appropriées. À noter que ce schéma est valable pour l'ensemble des soins.

L'importance croissante de l'approche intégrative en pédiatrie est confirmée par le nombre grandissant de pédiatres et médecins de famille pratiquant une pédiatrie intégrative, ainsi que par l'augmentation des publications scientifiques dans ce domaine. En outre, le sujet de la pédiatrie intégrative émerge de plus en plus dans les programmes de colloques et congrès scientifiques. Par exemple en 2019, les congrès nationaux de pédiatrie en Allemagne et Autriche ont consacré une plénière et une session parallèle sur ce thème. Le congrès annuel de la Société suisse de pédiatrie, prévu pour 2020 et

repoussé à 2021 à cause de la pandémie de Covid-19, va même plus loin en choisissant la pédiatrie intégrative comme sujet principal avec la devise «building bridges between conventional and complementary medicine». Avec son programme varié et des discussions qui s'annoncent passionnantes entre pédiatres et médecins de famille, entre chercheurs et cliniciens ainsi qu'avec des experts internationaux, ce congrès permettra de sonder le potentiel de la pédiatrie intégrative pour le futur développement d'une médecine durable pour les enfants et adolescents.

LE CENTRE DE PÉDIATRIE INTÉGRATIVE À L'HFR FRIBOURG – HÔPITAL CANTONAL

Dans des hôpitaux pédiatriques, il existe probablement depuis toujours des pratiques de médecine complémentaire de manière non officielle, voire non approuvée, notamment suite aux demandes individuelles des parents. Cependant, la clinique de pédiatrie de l'hôpital fribourgeois a fait œuvre de pionnier de la pédiatrie intégrative en milieu hospitalier en Suisse avec l'intégration officielle de thérapies complémentaires dès 2015. Pendant la phase pilote du projet, l'accent a été mis sur le traitement intégratif des patients hospitalisés avec maladies respiratoires (bronchiolite, bronchite/asthme et pneumonie). L'évaluation de cette phase a mis en évidence la faisabilité d'une telle approche intégrative à

TABEAU 3 Un guide de bon sens pour les recommandations thérapeutiques

		La thérapie est-elle efficace?	
		Oui	Non
La thérapie est-elle sûre?	Oui	Recommander	Tolérer
	Non	Surveiller ou déconseiller	Déconseiller

(Adapté avec autorisation de réf. 19 (traduction BMH)).

l'hôpital avec un bilan économique équilibré, ainsi qu'une très grande satisfaction des patients/parents et du personnel médical.¹⁸ L'offre de thérapies complémentaires comprend actuellement des médicaments anthroposophiques enregistrés auprès de Swissmedic, des applications externes (par exemple, enveloppements), de la musicothérapie et de l'eurythmie thérapeutique. Au cours des 5 premières années, environ 900 patients hospitalisés et 170 en ambulatoire ont bénéficié de l'approche intégrative. La formation continue du personnel médical ainsi que des activités de recherche jouent un rôle central dans le futur développement du centre de pédiatrie intégrative.

CONCLUSION

La pédiatrie intégrative, caractérisée par la mise en commun de différentes méthodes thérapeutiques et une collaboration interprofessionnelle centrée sur la relation médecin-enfant-famille, offre un élargissement de l'éventail thérapeutique et

contribue à une satisfaction aussi bien des patients que des professionnels. La formation continue et la recherche scientifique vont mieux définir sa place sur le long terme dans la pratique médicale.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'intégration des thérapies complémentaires élargit le spectre thérapeutique et permet une pratique médicale plus différenciée
- Une communication ouverte et sincère entre le médecin et le patient concernant toutes les approches thérapeutiques utilisées ou désirées est indispensable
- Un pluralisme des méthodes et la collaboration interprofessionnelle caractérisent la pédiatrie intégrative

1 *Huber BM, von Schoen-Angerer T, Hasselmann O, Wildhaber J, Wolf U. Swiss paediatrician survey on complementary medicine. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20091.

2 **McClafferty H, Vohra S, Bailey M, et al. Pediatric integrative medicine. *Pediatrics* 2017;140:e20171961.

3 **Snyderman R, Weil AT. Integrative medicine: bringing medicine back to its roots. *Arch Intern Med* 2002;162:395-7.

4 Matthiessen PF. Plurality – on the way to integrative medicine? *Forsch Komplementmed* 2008;15:248-50.

5 *Heusser P. East meets west – but bridging concepts are still lacking! Time for new steps in medical anthropology. *Forsch Komplementmed* 2015;22:285-7.

6 *Jenni OG, Sennhauser FH. Child health care in Switzerland. *J Pediatr* 2016;177S:S203-12.

7 Office fédéral de la santé publique. Médecines complémentaires pratiquées par des médecins. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Aerztliche-Leistungen-in-der-Krankenversicherung/Aerztliche-Komplementaermedizin.html.

8 Institut suisse pour la formation médicale postgraduée et continue (ISFM). Attestations de formation complémentaire. Disponible sur : www.siwf.ch/fr/formation-postgraduate/attestations-formation-complem.cfm.

9 Sibinga EM, Ottolini MC, Duggan AK, Wilson MH. Parent-pediatrician communication about complementary and alternative medicine use for children. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:367-73.

10 Zuzak TJ, Zuzak-Siegrist I, Simoes-Wüst AP, Rist L, Staubli G. Use of complementary and alternative medicine by patients presenting to a paediatric emergency department. *Eur J Pediatr* 2009;168:431-7.

11 Foley H, Steel A, Cramer H, Wardle J, Adams J. Disclosure of complementary

medicine use to medical providers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:1573.

12 Moenkhoff M, Baenziger O, Fischer J, Fanconi S. Parental attitude towards alternative medicine in the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 1999;158:12-7.

13 Zuzak TJ, Bonkova J, Careddu D, et al. Use of complementary and alternative medicine by children in Europe: published data and expert perspectives. *Complement Ther Med* 2013;21S:S34-47.

14 McCann LJ, Newell SJ. Survey of paediatric complementary and alternative medicine use in health and chronic illness. *Arch Dis Child* 2006;91:173-4.

15 Huber BM, Ogal M, Hasselmann O, von Schoen-Angerer T. Groupe d'intérêt Suisse pour la pédiatrie intégrative. *Paediatrica* 2017;28:23-4.

16 Meyer S, Gortner L, Larsen A, et al. Complementary and alternative medicine in paediatrics: a systematic overview/

synthesis of Cochrane Collaboration reviews. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13794.

17 *Vohra S, Zorzela I, Kemper K, Vlioger A, Pintov S. Setting a research agenda for pediatric complementary and integrative medicine: a consensus approach. *Complement Ther Med* 2019;42:27-32.

18 Von Schoen-Angerer T, Vagedes J, Schneider R, et al. Acceptance, satisfaction and cost of an integrative anthroposophic program for pediatric respiratory diseases in a Swiss teaching hospital: an implementation report. *Complement Ther Med* 2018;40:179-84.

19 Kemper KJ, Cohen M. Ethics meet complementary and alternative medicine: new light on old principles. *Contemp Pediatr* 2004;21:61-72.

* à lire

** à lire absolument

Médecine intégrative en oncologie pédiatrique

Dre MARIA OTTH^{a,b}, Dre JEANETTE GREINER-LANG^c et Dre KATRIN SCHEINEMANN^{a,d,e}

Rev Med Suisse 2020; 16: 2293-6

Cet article donne un aperçu sur l'approche de la médecine intégrative en oncologie pédiatrique. Celle-ci combine la médecine conventionnelle avec des thérapies complémentaires. À l'exemple de l'hôpital pédiatrique de Saint-Gall, nous présentons le modèle d'intégration de médecine complémentaire au quotidien dans un service d'oncologie pédiatrique, ainsi que deux champs d'application. Toutefois, cet article de synthèse montre également l'absence d'études dédiées à la médecine intégrative en oncologie pédiatrique, notamment en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité des différents traitements.

Integrative medicine in pediatric oncology

This article provides an overview of the integrative medicine approach in pediatric oncology that combines conventional medicine with complementary therapies. As a practice example, the division of pediatric oncology from the Children's Hospital St. Gallen describes their use and experience of two different methods of integrative medicine on a daily basis. However, this review article also shows the lack of studies dedicated to integrative medicine in pediatric oncology, particularly regarding efficacy and safety of the different applications.

DÉFINITION DE LA «MÉDECINE INTÉGRATIVE»

La médecine intégrative ne comprend pas seulement les aspects physiques mais aussi la dimension psychique et spirituelle de l'être humain, le considérant ainsi dans sa globalité.¹ La médecine intégrative combine la médecine occidentale/conventionnelle avec les thérapies complémentaires, afin de répondre au mieux aux besoins des patients et de leurs familles. Le terme «intégrative» comprend l'association de la médecine conventionnelle et des thérapies complémentaires, en offrant un traitement le plus complet possible.

Les approches complémentaires sont regroupées et classées en différentes catégories. Le National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) propose une classification en trois catégories (tableau 1).

^aService d'oncologie et d'hématologie, Clinique pour enfants et adolescents, Hôpital cantonal d'Argovie, 5001 Aarau, ^bInstitut de médecine sociale et préventive, Université de Berne, 3012 Berne, ^cCentre d'hématologie et d'oncologie, Hôpital pédiatrique de Suisse orientale, 9006 Saint-Gall, ^dService d'oncologie et d'hématologie, Hôpital pédiatrique universitaire des deux Bâles et Université de Bâle, 4056 Bâle, ^eDepartment of Pediatrics, McMaster Children's Hospital and McMaster University Hamilton, 1200 Main Street West, Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada
maria.otth@ispm.unibe.ch | jeanette.greiner@kispig.ch
katrin.scheinemann@ksa.ch

MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

À ce jour, des études publiées et représentatives au niveau international sont rares en ce qui concerne l'utilisation des médecines complémentaires (MC) en oncologie pédiatrique. Les raisons en sont souvent le nombre réduit de patients ($n < 100$), des études non représentatives (études monocentriques, rapports de cas) et l'utilisation de différentes définitions des MC. En outre, la plupart des études ont porté sur la question de la fréquence et des raisons du recours aux MC plutôt que sur l'évaluation des différentes méthodes de traitement. Par conséquent, l'utilisation des MC chez les enfants atteints de cancer varie considérablement d'un pays à l'autre. Une étude internationale a montré que la prévalence diminue avec l'augmentation des revenus moyens dans un pays: $77\% \pm 25\%$ dans les pays à faibles revenus, $67\% \pm 19\%$ dans les pays à faibles et moyens revenus, $60\% \pm 26\%$ dans les pays à revenus moyens et $47\% \pm 20\%$ dans les pays à revenus élevés.²

Trois études européennes par questionnaire, destinées aux parents des enfants atteints de cancer, ont examiné la fréquence de l'utilisation des MC en oncologie pédiatrique. Dans une étude néerlandaise à laquelle 288 parents de 6 cliniques d'oncologie pédiatrique différentes ont participé (taux de réponses de 95%), 42,4% ont déclaré utiliser des MC.³ Dans une étude nationale allemande à laquelle 1063 parents ont participé (taux de réponses de 67%), 35% ont utilisé des MC.⁴ Une étude suisse monocentrique incluant 133 parents (taux de réponses de 52%) a montré que 53% utilisent des MC.⁵ Les MC les plus fréquemment utilisées dans chacune de ces 3 études étaient les suivantes: l'homéopathie avec 19,³ 45⁴ et 54%⁵ respectivement, suivie par les compléments alimentaires avec 12,³ 35⁴ et 31%⁵ respectivement. La troisième méthode la plus courante varie selon les études et comprend le massage ou le Reiki,³ la médecine anthroposophique⁴ et la prière/foi.⁵ Dans les

TABLEAU 1		Classification des thérapies complémentaires proposées par le NCCIH
Catégories	Exemples	
Produits naturels	Herbes, vitamines, minéraux ou probiotiques	
Corps et esprit	Yoga, chiropractie, ostéopathie, méditation, acupuncture, techniques de relaxation (par exemple, exercices de respiration, relaxation musculaire progressive), tai-chi, Qi Gong, hypnothérapie, Feldenkrais ou Pilates	
Autres approches de médecines complémentaires	Médecine traditionnelle chinoise, homéopathie, Ayurveda, guérisseurs traditionnels ou médecine fonctionnelle	

NCCIH: National Center for Complementary and Integrative Health.

3 études, la raison principale du recours aux MC était «l'amélioration de l'état général/la stabilisation physique» à 72,³ 70⁴ et 75%⁵ respectivement. En deuxième place suivaient le «renforcement du système immunitaire» dans 66% des cas⁴ et la «réduction des effets secondaires» dans 36% des cas.³ En troisième place se situaient «l'amélioration des chances de guérison» à 55⁴ et 7% respectivement³, et «la réduction des effets secondaires».⁵ La majorité des parents considérait l'utilisation des MC comme efficace. La proportion était de 75% dans l'étude néerlandaise, dont les répondants jugeaient l'utilisation très efficace ou assez efficace.³ Dans l'étude allemande, 91% des parents qui avaient des attentes positives ont signalé un effet positif et 68% des parents qui avaient des doutes avant d'avoir eu recours aux MC ont également considéré un effet positif sur l'évolution de la maladie.⁴ Dans l'étude suisse, 87% ont considéré un effet positif.⁵ Entre un tiers et 70% des parents avaient discuté avec leur oncologue pédiatrique concernant l'utilisation des MC (34% aux Pays-Bas, 71% en Allemagne et 75% en Suisse).

MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR ET DE L'ANXIÉTÉ LIÉES À UNE INTERVENTION

Des interventions invasives répétées telles que prélèvements sanguins, ponctions de port-a-cath (PAC), ponctions lombaires ou ponctions et biopsies de la moelle osseuse sont souvent nécessaires lors d'un traitement anticancéreux. Elles sont importantes pour le diagnostic initial, l'administration de la thérapie et le monitoring thérapeutique. La douleur et l'anxiété induites par ces interventions peuvent être très éprouvantes pour les enfants atteints de cancer. Selon le témoignage de ces enfants et leurs parents, la douleur induite par ces procédures présente l'un des aspects les plus stressants lors de cette expérience.⁵ Plusieurs études font état des effets positifs concernant certaines thérapies complémentaires pour réduire la douleur liée à l'intervention. Ces thérapies entrent dans la catégorie «corps et esprit» (**tableau 1**). Les interventions les plus couramment utilisées sont l'hypnose, la distraction et l'imagerie mentale.⁶ À titre d'exemple, deux études sur l'utilisation de l'hypnose en plus des patchs EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics, contenant de la lidocaïne) pour les ponctions lombaires⁷ ou les ponctions veineuses⁸ ont montré une diminution des douleurs et de l'anxiété liées aux procédures par cette utilisation supplémentaire.

MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES POUR LE TRAITEMENT DES NAUSÉES ASSOCIÉES À LA CHIMIOTHÉRAPIE

Le stress émotionnel provoqué par la nausée, qui est un symptôme courant, peut fortement affecter la compliance et la qualité de vie des enfants. Une revue systématique a évalué des études sur l'acupuncture/acupression, l'aromathérapie, les suppléments à base de plantes, l'hypnose et les interventions comportementales comme potentiels traitements intégratifs chez les enfants et adultes.⁹ Cette revue arrive à la conclusion qu'il existe peu de preuves quant à l'efficacité de la plupart des approches de MC pour traiter les nausées et vomissements chez les enfants atteints de cancer. Cependant, certaines

approches semblent prometteuses mais nécessitent une évaluation dans des collectifs plus importants. Dans une étude croisée multicentrique allemande, l'effet de l'acupuncture a été évalué dans les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Vingt-trois enfants ont reçu un traitement antiémétique pendant un cycle de chimiothérapie, puis de l'acupuncture chinoise classique en supplément lors du cycle suivant. Le besoin en médicaments antiémétiques supplémentaires et la fréquence des vomissements dans les cycles d'acupuncture étaient sensiblement plus faibles que dans les cycles sans acupuncture.¹⁰ En ce qui concerne l'aromathérapie, il existe peu de littérature pour les enfants atteints de cancer. Une étude américaine sur l'utilisation de la bergamote chez les enfants et les adolescents ayant reçu une transplantation de cellules souches n'a montré aucune réduction des nausées.¹¹

MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES POUR RENFORCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

La littérature sur la thérapie par le gui reste controversée actuellement – tout comme son champ d'application. Des extraits de gui fortement dosés sont considérés comme ayant des propriétés antinéoplasiques, un faible dosage ayant un effet de renforcement du système immunitaire.¹² Une revue *Cochrane* incluant 21 études randomisées et contrôlées a examiné l'efficacité, la tolérance et la sécurité des extraits de gui chez des patients cancéreux adultes. Selon les résultats de ces études, il existe peu de preuves que l'utilisation des extraits de gui pourrait aider à améliorer la survie, à lutter contre le cancer ou à diminuer les effets secondaires.¹² Trois études incluses dans une revue systématique qualitative montrent que le traitement par le gui est bien toléré par les patients signalant un certain nombre de bénéfices considérés comme importants pour leur bien-être physique et psychosocial. Étant donné que tous les patients ont également reçu d'autres traitements, les auteurs ne peuvent pas en conclure que l'effet positif est uniquement dû à la thérapie par le gui.¹³ En ce qui concerne le traitement par le gui en oncologie pédiatrique, il existe peu de littérature. En Allemagne, une série de cas (n = 10) a évalué rétrospectivement la sécurité d'un extrait de gui intraveineux à forte dose chez des enfants ayant un cancer récidivant. Quatre enfants ont présenté une rémission partielle et deux enfants un ralentissement de la croissance tumorale. Les effets secondaires comprenaient la fièvre, la fatigue et le syndrome de réponse inflammatoire systémique. En résumé, l'article pourrait montrer que l'application d'une forte dose d'extrait de gui par voie intraveineuse était possible et sans danger chez ces dix enfants.¹⁴

RISQUES DES MÉDECINES COMPLÉMENTAIRES EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

Comme mentionné précédemment, un nombre important de patients/parents en oncologie pédiatrique souhaitent et appliquent des thérapies complémentaires, ce qui contraste avec le nombre et la qualité faibles des études cliniques publiées spécifiquement dans des journaux spécialisés revus par les pairs. Des études bien menées sont cependant essentielles, car les produits à base de plantes ne sont pas aussi anodins que

TABLEAU 2

Risques pour l'enfant concerné
par l'utilisation des médecines
complémentaires

MC: médecines complémentaires.

Risques	Exemples
Effets indésirables dus aux impuretés	Compléments alimentaires en vente libre
Interactions – connues ou non – entre les médicaments conventionnels et les substances des MC	Administration de vitamine C à forte dose
Retard ou absence de recours à un traitement conventionnel efficace dans l'espoir de guérison par un traitement alternatif	Thérapie par la biorésonance à la place d'une chimiothérapie selon protocole

ce que l'on entend souvent. L'utilisation des MC comporte également des risques pour l'enfant concerné (tableau 2).¹⁵

L'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE INTÉGRATIVE AU QUOTIDIEN CLINIQUE

L'expérience du Centre d'hématologie et d'oncologie de l'Hôpital pédiatrique de Suisse orientale à Saint-Gall

Depuis 2015, le service d'oncologie du Centre d'hématologie et d'oncologie de l'Hôpital pédiatrique de Suisse orientale à Saint-Gall a intégré des soins de MC, ceci en collaboration avec le Centre de médecine intégrative de l'Hôpital cantonal de Saint-Gall (ZIM).

D'une part, deux méthodes de MC sont proposées, à savoir la friction des pieds et l'enveloppement abdominal. D'autre part, des visites cliniques régulières sont effectuées par le médecin consultant du ZIM, avec des discussions des cas cliniques avant et après la consultation. Après la formation du personnel infirmier qui effectue les applications externes, la prestation a été développée en tant que projet basé sur les trois questions principales suivantes: évaluation de la faisabilité, garantie de la sécurité et collecte/évaluation des effets souhaités et indésirables. Le service d'oncologie compte 50 à 60 patients par année, dont plus de la moitié font appel à de la médecine intégrative. Toutefois, les frictions des pieds sont plus souvent appliquées que les enveloppements abdominaux. Les patients les demandent à plusieurs reprises au cours d'une hospitalisation. L'effet de l'application externe est systématiquement documenté et évalué par le personnel infirmier. Plus le patient est âgé, plus le souhait de ces applications externes est intense et fréquent. Presque tous les patients décrivent un sentiment de bien-être et un effet de relaxation agréable qui leur permet, par exemple, de s'endormir sans médicaments et/ou d'avoir moins besoin de médicaments antalgiques. La majorité des applications est effectuée lors du service du soir, mais également durant les veilles et le service du matin. La crainte que des soins supplémentaires puissent présenter une charge disproportionnée à la routine quotidienne des soins infirmiers, déjà très denses, et ne soient donc pas réalisables, n'a pas été confirmée. Lors des entretiens de groupes cibles suite à l'introduction des nouvelles prestations, le personnel infirmier ayant effectué les traitements s'est montré très satisfait. Malgré une charge de travail souvent importante et émotionnellement difficile, le personnel

soignant a perçu ces applications externes comme bénéfiques non seulement pour les patients mais aussi pour lui-même. Le temps consacré au patient en apportant des soins bienfaisants, alors que les procédures sont généralement éprouvantes, permet d'intensifier la relation avec lui. L'expérience de faire du bien et de pouvoir améliorer le bien-être du patient suscite un sentiment de bonheur et aide, notamment dans les périodes agitées, à se détendre et à réduire le stress. Aucun effet indésirable n'a été observé jusqu'à présent; en revanche les effets souhaités sont la règle tant subjectivement qu'objectivement. De ce fait, les applications externes ainsi que les visites par le médecin consultant du ZIM font désormais partie intégrante de la vie quotidienne en oncologie, les offres étant fortement sollicitées et vécues comme un enrichissement et une amélioration de la qualité par tous les acteurs concernés – personnel soignant, médecins, patients et parents. L'intégration de compétences et de prestations en MC dans un service d'oncologie pédiatrique répond à un large besoin et apporte un bénéfice pour toutes les parties concernées.

CONCLUSION

L'intégration des thérapies complémentaires dans un concept de médecine intégrative est souhaitée et appliquée par une partie pertinente significative des parents de patients en oncologie pédiatrique. Il existe un grand nombre de thérapies complémentaires, mais les preuves sont actuellement peu nombreuses, d'où l'importance d'augmenter la coopération entre les médecins et thérapeutes expérimentés en MC et les centres d'oncologie pédiatrique.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'utilisation des approches de médecines complémentaires ne doit en aucun cas empêcher ou retarder d'une manière significative la mise en place d'un traitement conventionnel potentiellement curatif
- Notamment dans le cadre des soins palliatifs, les approches conventionnelles et complémentaires peuvent et doivent se compléter (par exemple en cas de fortes douleurs liées à la tumeur, les approches complémentaires peuvent optimiser un traitement antalgique indispensable, adapté à l'échelle de l'OMS, mais ne sauraient guère le remplacer)
- Un dialogue ouvert et compréhensif entre les thérapeutes impliqués dans le traitement est nécessaire. Toute interaction dévalorisante doit être évitée. Les parents doivent faire l'expérience que le bien-être de leur enfant malade est au cœur de l'effort thérapeutique
- Tout thérapeute impliqué dans le traitement d'un enfant atteint de cancer dispose de compétences spécifiques en oncologie pédiatrique. Une justification thérapeutique basée uniquement sur des expériences acquises chez les patients adultes n'est pas acceptable dans le cadre de l'oncologie pédiatrique

- 1 Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, et al. A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2017;2017.
- 2 Diorio C, Lam CG, Ladas EJ, et al. Global Use of Traditional and Complementary Medicine in Childhood Cancer: A Systematic Review. *J Glob Oncol* 2017;3:791-800.
- 3 *Singendonk M, Kaspers GJ, Naafs-Wilstra M, et al. High prevalence of complementary and alternative medicine use in the Dutch pediatric oncology population: a multicenter survey. *Eur J Pediatr* 2013;172:31-7.
- 4 *Laengler A, Spix C, Seifert G, et al. Complementary and alternative treatment methods in children with cancer: A population-based retrospective survey on the prevalence of use in Germany. *Eur J Cancer* 2008;44:2233-40.
- 5 *Magi T, Kuehni CE, Torchetti L, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine in Children with Cancer: A Study at a Swiss University Hospital. *PLoS One* 2015;10:e0145787.
- 6 **Landier W, Tse AM. Use of complementary and alternative medical interventions for the management of procedure-related pain, anxiety, and distress in pediatric oncology: an integrative review. *J Pediatr Nurs* 2010;25:566-79.
- 7 Lioffi C, White P, Hatira P. Randomized clinical trial of local anesthetic versus a combination of local anesthetic with self-hypnosis in the management of pediatric procedure-related pain. *Health Psychol* 2006;25:307-15.
- 8 Lioffi C, White P, Hatira P. A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control venepuncture-related pain of paediatric cancer patients. *Pain* 2009;142:255-63.
- 9 Momani TG, Berry DL. Integrative Therapeutic Approaches for the Management and Control of Nausea in Children Undergoing Cancer Treatment: A Systematic Review of Literature. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34:173-84.
- 10 Gottschling S, Reindl TK, Meyer S, et al. Acupuncture to alleviate chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology – a randomized multicenter crossover pilot trial. *Klin Padiatr* 2008;220:365-70.
- 11 Ndao DH, Ladas EJ, Cheng B, et al. Inhalation aromatherapy in children and adolescents undergoing stem cell infusion: results of a placebo-controlled double-blind trial. *Psychooncology* 2012;21:247-54.
- 12 Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;Cd003297.
- 13 Evans M, Bryant S, Huntley AL, Feder G. Cancer Patients' Experiences of Using Mistletoe (*Viscum album*): A Qualitative Systematic Review and Synthesis. *J Altern Complement Med* 2016;22:134-44.
- 14 Zuzak TJ, Wasmuth A, Bernitzki S, Schwermer M, Langler A. Safety of high-dose intravenous mistletoe therapy in pediatric cancer patients: A case series. *Complement Ther Med* 2018;40:198-202.
- 15 **Längler A KG, Seifert G Alternative und komplementäre Behandlungsmethoden in der Kinderonkologie – ein Überblick. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2007;39:100-6.

* à lire

** à lire absolument

Interventions basées sur la pleine conscience pour les enfants et les adolescents

Dre RUSSIA HÀ-VINH LEUCHTER^a, Dre VANESSA SIFFREDI^{a,b,*}, Dre MARIANA MAGNUS SMITH^{c,*},
Dre MARIA CHIARA LIVERANI^a, Dr ARNAUD MERGLEN^{c,*} et Dre CRISTINA BORRADORI TOLSA^{a,*}

Rev Med Suisse 2020; 16: 2297-300

Les interventions basées sur la pleine conscience (MBI) sont de plus en plus proposées aux enfants et aux adolescents et font l'objet de nombreuses publications scientifiques. Dans le contexte scolaire, les effets sont prometteurs sur la santé psychologique, comme le stress, l'anxiété, la dépression ou les comportements externalisés et sur les fonctions exécutives, l'attention, et les compétences socioémotionnelles. Dans le contexte clinique, les MBI ont un effet en particulier sur le stress/l'anxiété et la dépression ainsi que sur les symptômes clés du trouble du déficit d'attention avec hyperactivité. Ces résultats sont très encourageants mais toutes les méta-analyses et les revues de la littérature soulignent néanmoins la nécessité de faire des études à la méthodologie robuste avant de proposer des MBI à large échelle.

Mindfulness based interventions for children and adolescents

Mindfulness based interventions (MBI) are widely available to adults. Programs are also offered to children and adolescents. Interventions in school and clinical settings are increasingly being published in scientific literature. In the school context, the effects are promising on psychological health, such as stress, anxiety, depression or externalized behaviours, and on executive functions, attention, and socio-emotional skills. In the clinical context, MBI has a particular effect on stress/anxiety and depression as well as on the key symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. These results are very encouraging, but all meta-analyses and literature reviews nevertheless emphasize the need for studies with robust methodology before proposing MBI on a large scale for this population.

INTRODUCTION

La pleine conscience peut être définie comme le fait de porter son attention intentionnellement et de manière non jugeante

sur l'expérience du moment présent. Les interventions basées sur la pleine conscience (ou mindfulness based interventions (MBI)) ou programmes de méditation en pleine conscience sont des interventions durant lesquelles des pratiques sont expérimentées en groupe avec un instructeur, puis effectuées à domicile. Les pratiques ont comme objectif d'exercer la capacité à porter son attention sur les composantes internes (pensées, émotions, sensations physiques) et externes (environnement) du moment présent avec curiosité et bienveillance. L'intervention basée sur la pleine conscience pour réduire le stress a été développée aux États-Unis il y a plus d'une trentaine d'années (Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR)).¹ Depuis, ce programme a progressivement été diffusé à travers le monde tant auprès de populations cliniques que non cliniques ainsi que dans des contextes variés (hôpitaux, prisons, écoles et universités, entreprises, sport, etc.). D'autres MBI ont été par la suite développées, dont celles s'adressant aux patients avec des troubles de l'humeur (Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT)). La Mindfulness-Based Intervention for Anxiety (MBI-A), par exemple, s'adresse plus particulièrement aux personnes souffrant d'un trouble anxieux.² Ces interventions se composent de 8 à 9 séances hebdomadaires en groupe, d'environ 2 heures, auxquelles s'ajoutent des exercices et des pratiques quotidiennes à effectuer à la maison. Ces exercices alternent des pratiques formelles de méditation et d'autres, informelles, durant lesquelles les participants sont invités à expérimenter la même qualité de présence dans les activités quotidiennes. Plusieurs pratiques formelles sont proposées dans les différentes séances, comme le balayage corporel (body scan), la méditation centrée sur la respiration ou encore la marche méditative. Chez l'adulte, un grand nombre d'études ont démontré l'efficacité de ces interventions dans différentes problématiques et plus particulièrement en cas de dépression, de douleurs chroniques, de stress ou d'anxiété et d'addictions.³ Les mécanismes neurologiques associés à la pleine conscience n'ont pas été bien caractérisés jusqu'à présent, mais il est de plus en plus évident que les structures cérébrales elles-mêmes et leurs fonctions sont modifiées par les MBI.^{4,5}

Pour les enfants et les adolescents, plusieurs interventions se sont développées, qui se sont toutes largement inspirées des deux programmes cités ci-dessus. Leur efficacité commence aussi à faire l'objet de plus en plus de publications. Dans les paragraphes suivants, nous allons distinguer les contextes scolaire et clinique dans lesquels les MBI sont régulièrement proposées et leurs efficacités évaluées.

^a Service du développement et de la croissance, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^b Institute of Bioengineering, Center for Neuroprosthetics, École polytechnique fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, ^c Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14
russia.ha-vinhleuchter@hcuge.ch | vanessa.siffredi@unige.ch
mariana.magnus-smith@hcuge.ch | maria.liverani@unige.ch
arnaud.merglen@unige.ch | cristina.borradoritolsa@hcuge.ch

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

DIMENSIONS ÉTUDIÉES

Les différentes dimensions habituellement étudiées avant et après les MBI chez l'enfant et l'adolescent sont: l'aptitude à la pleine conscience, les performances académiques, l'attention et les fonctions exécutives, la santé physique et psychologique.

Aptitude à la pleine conscience

L'aptitude à la pleine conscience est généralement étudiée grâce à la passation de questionnaires (par exemple: le mindfulness attention and awareness scale for children/adolescent).⁶ Il s'agit de questionnaires autoadministrés qui évaluent les différentes facettes de la pleine conscience (conscience des sensations internes, des pensées, des actions, etc.) et de l'attitude de non-jugement face à ces expériences.

Performances académiques et cognitives

En plus des performances scolaires testées dans le contexte scolaire, plusieurs études se sont intéressées à l'impact des MBI sur des compétences cognitives testées grâce à des tests neuropsychologiques.⁷

Fonctions exécutives et attention

Le fonctionnement exécutif est un terme général qui englobe un ensemble d'aptitudes cognitives de haut niveau qui visent à coordonner les actions orientées vers un but. Le fonctionnement exécutif est crucial dans les activités de la vie quotidienne et est étroitement lié aux aptitudes scolaires.⁸ Le modèle d'Anderson (2002) conceptualise les fonctions exécutives comme quatre domaines distincts: 1) le contrôle attentionnel; 2) le traitement de l'information; 3) la flexibilité cognitive et 4) la fixation d'objectifs. Elles peuvent être étudiées tant par des tests neuropsychologiques que par des questionnaires remplis par les parents ou l'enfant/adolescent lui-même. La pleine conscience semble surtout développer la capacité à maintenir le contrôle attentionnel et émotionnel dans le moment présent, et ainsi améliorer les fonctions exécutives. Les fonctions exécutives et attentionnelles peuvent être mesurées par des tests neuropsychologiques et des questionnaires (par exemple, le Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) et le questionnaire de Conners pour l'attention).⁹

Compétences sociales et émotionnelles

Les compétences socioémotionnelles sont un ensemble de ressources efficaces et fonctionnelles utilisées pour s'adapter à l'environnement, et en particulier à l'environnement social. Il existe un consensus relatif sur le fait que les compétences socioémotionnelles font référence à un ensemble d'aptitudes liées à la capacité d'interagir avec les autres, de communiquer efficacement et à la manière dont les individus identifient, expriment, comprennent, utilisent et régulent leurs émotions et celles des autres.¹⁰ L'amélioration des capacités socioémotionnelles pendant l'enfance et l'adolescence est un aspect central du développement cognitif et a des implications importantes sur le comportement social et les performances scolaires.¹¹

Santé physique et psychologique

Le stress, l'anxiété, la dépression ainsi que les comportements internalisés et externalisés sont les plus souvent étudiés en plus du bien-être général et de la qualité de vie. Différents questionnaires auto et hétéroadministrés (comme le Child Behavior Checklist,¹² le Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) et le Depression, Anxiety and Stress Scale pour l'anxiété et la dépression) sont régulièrement utilisés pour étudier ces dimensions chez les enfants et les adolescents.

INTERVENTIONS BASÉES SUR LA PLEINE CONSCIENCE À L'ÉCOLE ET DANS LE CONTEXTE CLINIQUE

Interventions basées sur la pleine conscience dans le contexte scolaire

Dans le contexte scolaire, la majorité des études montre un effet bénéfique des MBI pour la prévention des différents aspects de la santé psychologique, comme le stress, l'anxiété, la dépression ou les comportements externalisés. Les MBI auraient également un effet positif sur les fonctions exécutives, l'attention, les performances académiques et les compétences socioémotionnelles, en particulier la capacité à réguler ses émotions. Par exemple, Diamond et coll. ont démontré que les enfants qui ont suivi un programme d'apprentissage social et émotionnel impliquant la pleine conscience dans un essai contrôlé et randomisé ont montré des améliorations significatives des fonctions exécutives et de leur bien-être.¹³ À noter toutefois que peu d'études ont une méthodologie robuste avec une randomisation des classes et un groupe contrôle actif. Le mécanisme d'action des MBI dans le cadre scolaire n'est pas complètement compris, mais l'hypothèse dominante est que les MBI agissent en particulier sur les fonctions exécutives et l'attention ainsi que sur la régulation émotionnelle et que ces effets auraient ensuite un impact positif sur les autres dimensions testées. Zenner et coll. ont récemment effectué une revue systématique résumant les preuves de l'efficacité des MBI en milieu scolaire sur les résultats psychologiques et ont conclu qu'il s'agit d'une approche très prometteuse.¹⁴

Interventions basées sur la pleine conscience dans le contexte clinique

Une récente revue des études randomisées contrôlées chez les enfants et les adolescents confirme l'effet positif sur l'aptitude à la pleine conscience, l'anxiété, la dépression, le stress, l'attention, les fonctions exécutives et les conduites négatives. Lorsque seules les études comparant les MBI à un groupe contrôle actif sont prises en compte, il persiste un effet sur le stress/l'anxiété et la dépression et l'aptitude à la pleine conscience.¹⁵ Une méta-analyse récente a confirmé les bénéfices des MBI sur la diminution des symptômes anxieux chez les jeunes, avec un effet plus important des interventions longues (8 semaines ou plus).¹⁶ Les MBI sont largement proposées pour les enfants et les adolescents avec un trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité. Deux revues récentes de la littérature relèvent des effets globalement positifs sur les symptômes clés de cette pathologie, en notant toutefois la faiblesse méthodologique des études. Elles

soulignent la nécessité d'effectuer des études à la méthodologie robuste avant de proposer des MBI à large échelle pour cette population.¹⁷

FUTURE DIRECTION POUR LA CLINIQUE ET LA RECHERCHE

Méditation pour les enfants et les adolescents nés prématurément

Les conséquences négatives sur le développement neurologique des enfants survivant après une naissance prématurée sont une préoccupation majeure.¹⁸ De nombreuses données montrent que les enfants et les adolescents nés très prématurément, c'est-à-dire nés avant 32 semaines de gestation, sont à risque de troubles cognitifs qui peuvent persister jusqu'à l'âge adulte.^{19,20} Il a été démontré que les fonctions exécutives sont particulièrement touchées chez les enfants et les adolescents nés prématurément.²¹⁻²³ En ce qui concerne le contrôle de l'attention, des déficits d'attention sélective, d'inhibition et d'autorégulation sont largement observés dans cette population.^{24,25}

Les compétences socioémotionnelles sont d'autres compétences cognitives de haut niveau qui sont à haut risque d'être altérées chez les enfants et les adolescents nés prématurément. Il n'existe pas actuellement de publication sur les effets des MBI sur les enfants et les adolescents nés prématurément, mais au vu de ce qui a été décrit plus haut, il semble qu'elles pourraient être prometteuses pour ces enfants et adolescents à risque. Une étude est actuellement en cours dans notre service sur ce thème.

Implications à long terme

Les effets à long terme des MBI chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été étudiés, mais de plus en plus d'évidence nous montre que le développement des compétences attentionnelles et socioémotionnelles a un impact majeur sur les trajectoires scolaires et le bien-être jusqu'à l'âge adulte.^{26,27}

CONCLUSION

Les MBI pour les enfants et les adolescents sont prometteuses et semblent avoir un effet bénéfique tant sur les aptitudes attentionnelles, cognitives, exécutives, sociales, émotionnelles

que sur la santé psychique des enfants et des adolescents. Il faut néanmoins souligner qu'il manque encore des études à la méthodologie robuste, afin de mieux comprendre leurs effets et leurs mécanismes d'action avant de proposer des MBI à large échelle. De plus en plus de cliniciens et de chercheurs proposent maintenant aussi des groupes de MBI pour les enfants et leurs parents ou leurs professeurs, ce qui semble une voie prometteuse afin de consolider l'effet des séances par des moments de pratiques informels partagés et pour soutenir un climat éducatif bienveillant dans les différents contextes d'apprentissage et de vie. Il faut cependant rappeler que pour devenir instructeur de MBI, une formation exigeante est demandée, ainsi qu'une pratique personnelle régulière. Il faut donc se méfier de l'effet de mode qui pourrait mener des personnes peu formées, sans pratique personnelle, à instruire les pratiques de pleine conscience, réduisant la crédibilité de ces approches.

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

Remerciements: Les auteurs remercient Mme Françoise Stuckelberger-Grobéty pour tout ce qu'elle leur a appris sur la pleine conscience et pour sa présence chaleureuse qui les a tous inspirés.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les interventions basées sur la pleine conscience pour les enfants et les adolescents ont des effets prometteurs tant à l'école que dans le cadre clinique
- Les effets principaux sont sur le stress, l'anxiété, la dépression ainsi que sur les fonctions exécutives, l'attention et les compétences socioémotionnelles
- Si nous voulons conseiller cette approche à nos patients, il faut s'assurer que les instructeurs à qui nous les adressons ont une bonne formation

1 Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry* 1982;4:33-47.

2 Coelho HF, Canter PH, Ernst E. Mindfulness-based cognitive therapy: evaluating current evidence and informing future research. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:1000-5.

3 Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA, et al. Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2018;59:52-60.

4 *Tang YY, Holzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation.

Nat Rev Neurosci 2015;16:213-25.

5 *Young KS, van der Velden AM, Craske MG, et al. The impact of mindfulness-based interventions on brain activity: A systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:424-33.

6 Osman A, Lamis DA, Bagge CL, Freedenthal S, Barnes SM. The Mindful Attention Awareness Scale: Further Examination of Dimensionality, Reliability, and Concurrent Validity Estimates. *J Pers Assess* 2016;98:189-99.

7 *Chiesa A, Calati R, Serretti A. Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clin Psychol Rev* 2011;31:449-64.

8 Best JR, Miller PH, Naglieri JA.

Relations between Executive Function and Academic Achievement from Ages 5 to 17 in a Large, Representative National Sample. *Learn Individ Differ* 2011;21:327-36.

9 Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl.7):24-30.

10 *Nelis D, Kotsou I, Quoidbach J, et al. Increasing emotional competence improves psychological and physical well-being, social relationships, and employability. *Emotion* 2011;11:354-66.

11 Carter AS, Briggs-Gowan MJ, Davis NO. Assessment of young children's social-emotional development and psychopa-

thology: recent advances and recommendations for practice. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:109-34.

12 Dominguez-Lara SA. Evidences of predictive capability of Child Behavior Checklist 1.5-5 (CBCL/1.5-5). *Rev Chil Pediatr* 2017;88:290-1.

13 *Diamond A. Activities and Programs That Improve Children's Executive Functions. *Curr Dir Psychol Sci* 2012;21:335-41.

14 **Zenner C, Herrnleben-Kurz S, Walach H. Mindfulness-based interventions in schools-a systematic review and meta-analysis. *Front Psychol* 2014;5:603.

15 **Dunning DL, Griffiths K, Kuyken W, et al. Research Review: The effects of mindfulness-based interventions on

cognition and mental health in children and adolescents – a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Child Psychol Psychiatry* 2019;60:244-58.

16 **Zhou X, Guo J, Lu G, et al. Effects of mindfulness-based stress reduction on anxiety symptoms in young people: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;289:113002.

17 **Zhang J, Diaz-Roman A, Cortese S. Meditation-based therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health* 2018;21:87-94.

18 *Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth

from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.

19 Luu TM, Ment L, Allan W, Schneider K, Vohr BR. Executive and memory function in adolescents born very preterm. *Pediatrics* 2011;127:e639-46.

20 Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009;124:717-28.

21 Ritter BC, Perrig W, Steinlin M, Everts R. Cognitive and behavioral aspects of executive functions in children born very preterm. *Child Neuropsychol* 2014;20:129-44.

22 Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics* 2004;114:50-7.

23 Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics* 2010;126:342-51.

24 de Jong M, Verhoeven M, Lasham CA, Meijssen CB, van Baar AL. Behaviour and development in 24-month-old moderately preterm toddlers. *Arch Dis Child* 2015;100:548-53.

25 Reveillon M, Borradori Tolsa C, Monnier M, Huppi PS, Barisnikov K. Response inhibition difficulties in

preterm children aged 9-12 years: Relations with emotion and behavior. *Child Neuropsychol* 2016;22:420-42.

26 McClelland MM, Cameron CE, Connor CM, Farris CL, Jewkes AM, Morrison FJ. Links between behavioral regulation and preschoolers' literacy, vocabulary, and math skills. *Dev Psychol* 2007;43:947-59.

27 Gleason MM, Goldson E, Yogman MW, et al. Addressing Early Childhood Emotional and Behavioral Problems. *Pediatrics* 2016;138.

* à lire

** à lire absolument

Stratégies de réduction de l'usage d'antibiotiques à l'aide de la médecine complémentaire et intégrative

Dr TIDO VON SCHOEN-ANGERER,^{a,b,c} Dre ELISE M. TIERNY^b, Pr JOHANNES WILDHABER^{b,c}, Pr PHILIP TARR^d et Dr BENEDIKT M. HUBER^{b,c}

Rev Med Suisse 2020; 16: 2301-5

Vu l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et les conséquences qu'implique, à long terme, un microbiote perturbé, il est urgent de limiter leur consommation. Les données obtenues chez les médecins intégrant médecines conventionnelle et complémentaire montrent un recours aux antibiotiques diminué dans les soins primaires. Une communication adaptée, la compréhension de l'importance de la fièvre et la diminution de la prise d'antipyrétiques sont autant d'étapes clés pouvant aider les patients à surmonter leurs craintes, à renforcer leur confiance en leur système immunitaire et en un traitement sans antibiotiques en cas d'infections simples. Un nombre croissant d'études démontre ainsi que les outils de la médecine complémentaire peuvent contribuer à la gestion des infections courantes sans antibiotiques.

Strategies to reduce antibiotic use with the help of complementary and integrative medicine

Limiting antibiotic use is urgent due to increasing antibiotic resistance and the long-term implications of a disturbed microbiome. Data on antibiotic use of physicians integrating conventional and complementary medicine show that a significant reduction of antibiotic use in primary care is possible. In the setting of non-complicated infections in out-patient medicine, open dialogue with the patient, recognizing the importance of fever and reducing antipyretic use are general measures that can help reduce patients' concerns, and increase their trust in a well-functioning immune system and a treatment approach without antibiotics. Accumulating evidence suggests that complementary medicine strategies are useful in the management of common infections without antibiotics.

INTRODUCTION

L'augmentation mondiale de la résistance aux antibiotiques menace gravement leur efficacité à long terme.¹ En Europe, les soins de premier recours totalisent entre 80 et 90% des antibiotiques prescrits.^{2,3} Entre 2000 et 2015, la Suisse a vu leur consommation augmenter plutôt que diminuer.⁴

^aCentre médical de la Chapelle, Chemin de Compostelle 7, 1212 Grand-Lancy,

^bCentre de pédiatrie intégrative, Clinique de pédiatrie, HFR Fribourg - Hôpital cantonal, 1708 Fribourg, ^cPédiatrie, Département de la santé communautaire, Faculté des sciences et de médecine, Université de Fribourg, 1700 Fribourg,

^dMedizinische Universitätsklinik und Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital Baselland, Université de Bâle, 4101 Bruderholz

tido.von.schoenangerer@gmail.com | tierny.elise@gmail.com

johannes.wildhaber@h-fr.ch | philip.tarr@unibas.ch | benedikt.huber@h-fr.ch

Dans sa stratégie nationale contre la résistance aux antibiotiques, l'Office fédéral de la santé publique appelle tous les membres du système de santé à utiliser de façon appropriée et rationnelle les antibiotiques (www.star.admin.ch). Dans ce contexte, les options thérapeutiques des médecines complémentaires peuvent et doivent aussi entrer en jeu.^{5,6} S'agissant des soins de premier recours en pédiatrie et médecine de famille, plusieurs études montrent que l'intégration de thérapies complémentaires est associée à une nette diminution de la prescription d'antibiotiques sans augmentation du risque pour les patients.⁷⁻¹⁰ L'objectif commun des médecines complémentaires est de stimuler les mécanismes de défense du patient, agissant ainsi sur l'hôte plutôt que sur les agents infectieux. La médecine intégrative, qui combine thérapies conventionnelles (y compris les antibiotiques si nécessaire) et complémentaires, permet de créer des synergies entre les différentes approches grâce à leurs effets complémentaires.¹¹

ANTIBIOTIQUES, MICROBIOTE ET SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le microbiote est déterminant pour la maturation du système immunitaire et le maintien de son bon fonctionnement à vie. Or, les antibiotiques peuvent modifier le microbiote et rendre ainsi l'organisme plus vulnérable à de nouveaux agents pathogènes, ce qui augmente alors le risque de nouvelles infections.¹² Il existe également une association entre la dysbiose intestinale, induite par les antibiotiques pris dans l'enfance, et le développement de certaines maladies à l'âge adulte, comme les allergies et l'obésité.¹³

PRATIQUE CLINIQUE ET RECHERCHE

Malgré une grande expérience thérapeutique et un nombre croissant d'études scientifiques sur les thérapies complémentaires, les données sont souvent insuffisantes pour permettre de proposer des recommandations reposant sur la médecine fondée sur les preuves (evidence based medicine).¹⁴ La recherche doit se poursuivre dans ce domaine pour mieux évaluer l'impact des thérapies complémentaires sur la réduction de la prescription d'antibiotiques. En attendant, rien n'empêche le médecin de prendre des décisions thérapeutiques sur la base du bon sens, s'appuyant sur l'expérience clinique et les données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des thérapies.¹⁵ Cet article traite de thèmes pédiatriques en soins de premier recours.

DIALOGUE AVEC LES PATIENTS

Réduire l'utilisation des antibiotiques repose avant tout sur l'instauration d'une bonne communication. Après avoir exclu une infection sévère, il est primordial de rassurer le patient en lui expliquant que l'infection tend à se résoudre spontanément et en renforçant sa confiance en la capacité de son système immunitaire à la surmonter. Si de nombreux patients préfèrent désormais éviter les antibiotiques, ils attendent du médecin qu'il explique dans quel cas cela est sans risque.

GESTION DE L'ÉTAT FÉBRILE

La fièvre est, par excellence, l'expression de l'autorégulation physiologique de l'organisme lors d'une infection.¹⁶ Les bénéfices de la réaction fébrile font aujourd'hui l'objet d'un consensus scientifique (tableau 1). Pourtant, une phobie de la fièvre est encore trop répandue (y compris au sein du corps médical) et responsable d'une surconsommation de services médicaux et de médicaments.¹⁷

Détailler aux patients/parents les bénéfices de la fièvre et les signes de gravité d'une infection¹⁸ permet de réduire les craintes et de gérer les infections plus naturellement. Le but

	TABEAU 1	Données scientifiques sur l'état fébrile
Réaction fébrile	<ul style="list-style-type: none"> Il n'y a aucune preuve que la fièvre soit nuisible ou conduise à des lésions cérébrales⁵⁰ La fièvre a un plafond supérieur naturel. Une température supérieure à 41,1 °C est atteinte dans seulement 4,3% des cas⁵¹ Il n'est alors pas nécessaire de recommander une température maximale tolérable. En plus, il est rassurant de savoir qu'une température même à 41 °C n'est pas dangereuse 	
Système immunitaire et agents infectieux	<ul style="list-style-type: none"> La fièvre est un mécanisme physiologique qui stimule les réponses immunitaires innées et acquises¹⁶ La fièvre diminue la répllication virale. Certaines bactéries, par exemple <i>N. meningitidis</i> et <i>S. pneumoniae</i> sont sensibles à une température élevée^{52,53} 	
Antipyrétiques	<ul style="list-style-type: none"> Aux soins intensifs, les antipyrétiques ne réduisent pas la morbidité/mortalité et une fièvre élevée en phase initiale de l'infection est associée à une mortalité inférieure⁵² Le recours de routine au paracétamol et aux AINS n'est pas dénué de risque: en Espagne, 10% de la toxicité hépatique liée à une surdose de paracétamol correspondent à un surdosage accidentel⁵⁴ Plusieurs études ont mis en évidence une association entre l'utilisation d'ibuprofène et le risque d'empyème en cas de pneumonie^{53,55} Le risque d'insuffisance rénale lié à l'ibuprofène chez l'enfant déshydraté est connu⁵⁶ 	
Convulsions fébriles	<ul style="list-style-type: none"> Les antipyrétiques ne diminuent pas le risque de convulsions fébriles⁵⁷ Un seul avantage a été démontré: le paracétamol pris après une première convulsion fébrile réduit le risque de récurrence dans les 24 heures suivantes⁵⁸ 	
Recommandations	<ul style="list-style-type: none"> Selon les recommandations américaines et britanniques, les antipyrétiques sont indiqués lorsqu'ils sont nécessaires pour le confort, et non pour normaliser la température^{19,50} Malgré cela, dans une enquête de 2012, 96% des pédiatres suisses ont indiqué qu'une température supérieure ou égale à 38,5 °C devrait être abaissée⁵⁹ 	

sera de remplacer l'administration systématique d'antipyrétiques par des moyens permettant d'améliorer le confort lors des pics fébriles: repos, hydratation orale et éventuelle application de compresses (par exemple eau de citron à température ambiante appliquée sur les mollets). Les bains froids ne sont pas recommandés.¹⁹ Selon l'expérience pratique (sans preuve scientifique), une gamme de remèdes homéopathiques et phytothérapeutiques, sans effet direct sur la thermorégulation, augmenterait le confort de l'enfant fébrile.

ANGINE À STREPTOCOQUES

Nous savons que la plupart des cas d'angine à streptocoques peuvent se traiter sans antibiotiques.²⁰ C'est ce que rappellent certains experts dans un article du *Forum Médical Suisse* en 2019, qui expliquent que les antibiotiques ont un effet modeste sur la durée des symptômes et que la prévention du rhumatisme articulaire aigu et de l'abcès périamygdalien n'est plus une indication pour l'antibiothérapie. Pour diminuer les symptômes, ils recommandent des enveloppements imprégnés de citron ou de fromage blanc appliqués sur le cou, ainsi que des boissons chaudes (par exemple infusions de tilleul ou de sauge). Parmi les produits phytothérapeutiques pour les infections des voies respiratoires supérieures (angine incluse), il existe un certain niveau de preuve d'efficacité du *Pelargonium sidoides* (Kaloba)²¹ et de l'*Andrographis paniculata*.²²

OTITE MOYENNE AIGUË

Les protocoles romands ne recommandent une antibiothérapie en cas d'otite moyenne aiguë (OMA) qu'en deuxième intention chez l'enfant de 6 mois ou plus.²³ En pratique, de nombreux enfants sont traités par antibiotiques en première intention.

Une revue *Cochrane* de 2015 a montré un effet modeste des antibiotiques sur la résolution de la douleur comparés au placebo, avec 5% d'enfants en moins présentant encore une douleur après 2 à 3 jours (nombre de sujets à traiter, NST: 20) et 14% en moins après 10 à 12 jours (NST: 7), sans différence entre les 2 groupes au niveau du taux de complications.²⁴ Ces résultats permettent donc de proposer un traitement complémentaire sans antibiotiques en première intention. Plusieurs revues traitent de la médecine complémentaire pour l'OMA.²⁵⁻²⁷

Homéopathie

L'homéopathie semble plus efficace qu'un traitement antalgique en première intention. Une étude randomisée montre qu'on a plus souvent recours aux antibiotiques en deuxième intention pour les enfants traités par antipyrétiques que pour ceux traités par homéopathie.²⁸ Les remèdes homéopathiques communs pour l'OMA incluent la belladone, *ferrum phosphoricum*, *hepar sulfuris*, *pulsatilla*, *mercurius solubilis*, camomille et silice.²⁵

Gouttes topiques analgésiantes

Selon une méta-analyse, les gouttes auriculaires à base de plantes (contenant *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*,

Verbascum thapsus, *Allium sativum* et *Lavendula officinalis*) sont au moins aussi efficaces que les gouttes auriculaires anesthésiques.²⁹ Dans une étude randomisée, le recours aux antibiotiques en deuxième intention est moins important dans le groupe utilisant des gouttes auriculaires homéopathiques (contenant belladone, calcium carbonicum, camomille, pulsatile et du sulfur) en plus d'une thérapie standard.³⁰ Les auteurs (von Schoen-Angerer et Huber) compilent l'expérience issue de la combinaison des gouttes auriculaires *Aconitum/Camphora* comp. (Wala) (contenant *aconitum* 9D, D-camphre, lavande et quars 9D) et *Apis/Belladonna/Mercurius* (Wala) per os.

Probiotiques

Selon une revue *Cochrane*, les probiotiques ont un effet préventif pour l'OMA chez les enfants qui n'y sont pas sujets, mais la souche et la posologie optimales restent à déterminer.³¹ Les gouttes intranasales semblent prometteuses, avec *Streptococcus salivarius* en prévention,³² et *Streptococcus sanguinis* en thérapie.³³

Ostéopathie

Une étude montre que les enfants sujets aux OMA et traités par antibiotiques et ostéopathie développent moins d'OMA et ont moins d'indications à des insertions de drains transtympaniques que le groupe traité par antibiothérapie seule.²⁵

Pour finir, le xylitol utilisé dans le chewing-gum peut réduire l'adhérence de *S. pneumoniae* et *H. influenzae* aux cellules nasopharyngées et, selon une revue *Cochrane*, réduire l'incidence de l'OMA.³⁴ La correction d'une carence en vitamine D réduit le risque d'OMA chez les enfants qui y sont sujets.³⁵

PNEUMONIE COMMUNAUTAIRE EN PÉDIATRIE

Les virus sont une cause fréquente de pneumonie chez l'enfant. Ils constituaient le seul agent pathogène identifiable chez 66% des enfants hospitalisés pour pneumonie aux États-Unis.³⁶ Le Pediatric Infectious Diseases Group of Switzerland recommande une antibiothérapie pour toute pneumonie avec tachypnée (éventuellement confirmée par radiographie) (pigs.ch/pigs/02-news/doc/rec02010-d.pdf). Cela étant, selon les recommandations américaines, basées sur un niveau de preuve élevé, les antibiotiques ne sont pas systématiquement nécessaires en ambulatoire pour les enfants d'âge préscolaire.³⁷ Une étude récente confirme que l'évolution clinique de la pneumonie est comparable chez les enfants traités avec ou sans antibiotiques en ambulatoire.³⁸

Il n'y a pas d'études prospectives sur les thérapies complémentaires en cas de pneumonie, à l'exception de la phytothérapie chinoise pour le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).³⁹ Un hôpital allemand n'a prescrit d'antibiotiques que chez 32% des enfants hospitalisés pour une pneumonie, en comparaison d'une moyenne habituelle de 88 à 98% selon la littérature.⁴⁰ Le concept reposait sur un suivi clinique attentif, des applications thoraciques (par exemple à l'huile de lavande), des médicaments anthroposophiques tels que le *phosphorus* 5D/*tartarus stibiatus* 3D (Weleda) et l'*aconitum* 5D/*bryonia* 7D (Wala) et un très faible recours au paracétamol ou

aux AINS. Ce concept est également mis en pratique dans le service de pédiatrie de l'hôpital fribourgeois (HFR) – Hôpital cantonal,⁴¹ et par des médecins de premier recours en ambulatoire.

PRÉVENTION DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES

Malgré les recommandations, les infections des voies respiratoires supérieures sont encore trop souvent traitées par antibiotiques dans les cabinets médicaux suisses.⁴² Un manque d'alternatives thérapeutiques pourrait l'expliquer. C'est ici que la médecine complémentaire, avec son expérience dans le traitement symptomatique et le soutien de l'autorégulation, pourrait prouver son utilité.⁴³ De nombreux patients et parents demandent conseil pour «renforcer le système immunitaire». D'abord, il convient de tempérer leurs attentes qui doivent rester réalistes. 10 à 15% des enfants souffrent d'un état grippal plus de 12 fois par an et dans un quart des cas, la toux dure 3 semaines ou plus.⁴³ La mesure la plus importante est probablement d'éviter les antipyrétiques, car ils diminueraient la réponse immunitaire.⁴⁴ Trois traitements, présentés dans une revue suisse,⁴³ sont détaillés dans le **tableau 2**.

INFECTION DES VOIES URINAIRES

Le concept de traitement sans antibiotiques des infections des voies urinaires fait référence à la cystite chez les femmes en âge de procréer, par ailleurs en bonne santé et non enceintes, sans antécédent de pyélonéphrite.⁴⁵ Trois études randomisées en double aveugle ont comparé une antibiothérapie à un traitement d'AINS sans antibiotique chez des femmes préménopausées souffrant d'une cystite simple.⁴⁶⁻⁴⁸ Pour la moitié des patientes, les antibiotiques pouvaient être évités: la durée des symptômes est prolongée de 1 à 2 jours sans antibiotiques, et le taux de pyélonéphrite, bien que plus élevé dans le groupe AINS, est faible (5%). La communication avec la patiente est capitale afin d'expliquer qu'en l'absence d'antibiotiques les symptômes peuvent se prolonger durant 1 à 2 jours mais que le risque de pyélonéphrite est faible. Si la patiente a des symptômes sévères, est sous contrainte de

TABLEAU 2		Prévention des infections des voies respiratoires supérieures
BMJ: British Medical Journal; IC: intervalle de confiance; NNT: Number Needed to Treat.		
Echinacée en prévention	<ul style="list-style-type: none"> • Une revue <i>Cochrane</i> de 2014 suggère que l'échinacée est associée à une faible réduction de l'incidence de l'état grippal (NNT = 6)⁵⁰ • Deux études pédiatriques plus récentes ont montré une baisse significative des infections des voies respiratoires supérieures⁴³ 	
OM 85 (Broncho-Vaxom)	<ul style="list-style-type: none"> • Une analyse <i>Cochrane</i> a montré une diminution du nombre d'infections respiratoires chez les enfants de 35,9% (IC 95%: de -49,7 à -22,4)⁶¹ 	
Vitamine D	<ul style="list-style-type: none"> • Selon une revue publiée dans le <i>BMJ</i>, la supplémentation en vitamine D a un effet protecteur contre les infections aiguës des voies respiratoires, d'autant plus important pour les patients carencés en vitamine D⁶² 	

temps ou stressée, un traitement antibiotique doit être considéré en première intention.

De nombreux produits naturels ont une activité *in vitro* contre les bactéries impliquées dans l'infection urinaire, mais les études cliniques manquent. Une étude de haute qualité sur l'extrait de busserole n'a montré aucun avantage dans la cystite par rapport au placebo ou à l'ibuprofène.⁴⁹ Cette étude de Moore et coll. reste néanmoins importante, car les patientes ont été traitées majoritairement sans antibiotiques et aucune n'a développé de pyélonéphrite.

CONCLUSION

Prescrire moins d'antibiotiques pour les infections courantes en soins de premier recours est possible à condition d'adopter une approche prudente et une communication adéquate. Les médecines complémentaires offrent des outils qui peuvent être utiles pour gérer ces infections.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Limiter les antibiotiques en toute sécurité est possible pour l'otite moyenne aiguë, l'angine à streptocoques, la pneumonie chez l'enfant et l'infection urinaire chez la femme en âge de procréer
- Une communication appropriée avec le patient est essentielle, notamment sur le caractère spontanément résolutif de nombreuses infections et les bénéfices de l'état fébrile
- Plusieurs thérapies complémentaires et approches naturelles sont disponibles et peuvent contribuer à gérer une infection sans antibiotiques
- Il s'avère nécessaire d'augmenter la recherche sur les thérapies complémentaires impliquant les médecins de premier recours

- World-Health-Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World-Health-Organization; 2015.
- Swedres-Svarm. Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Solna and Uppsala: Public Health Agency of Sweden, National Veterinary Institute; 2014.
- Public Health England. English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR). Report 2018 – 2019. Londres: Public Health England; 2019.
- Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E3463-70.
- Baars EW, Zoen EB, Breitkreuz T, et al. The Contribution of Complementary and Alternative Medicine to Reduce Antibiotic Use: A Narrative Review of Health Concepts, Prevention, and Treatment Strategies. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;2019:5365608.
- Walach H. Complementary Medicine: A Serious Option as We Are Facing the Problem of Bacterial Antibiotic Resistance. *Complement Med Res* 2017;24:132-4.
- van der Werf ET, Duncan LJ, Flotow PV, Baars EW. Do NHS GP surgeries employing GPs additionally trained in integrative or complementary medicine have lower antibiotic prescribing rates? Retrospective cross-sectional analysis of national primary care prescribing data in England in 2016. *BMJ Open* 2018;8:e020488.
- Grimaldi-Bensouda L, Bégaud B, Rossignol M, et al. Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PLoS One* 2014;9:e89990.
- Hamre HJ, Fischer M, Heger M, et al. Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory and ear infections: a prospective outcomes study. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:256-68.
- Hamre HJ, Glockmann A, Schwarz R, et al. Antibiotic Use in Children with Acute Respiratory or Ear Infections: Prospective Observational Comparison of Anthroposophic and Conventional Treatment under Routine Primary Care Conditions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:243801.
- Huber B, Rondondi P, Wildhaber J. La pédiatrie intégrative fait partie intégrante des soins pédiatriques en Suisse. *Rev Med Suisse* 2020;16:2289-92.
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* 2016;8:39.
- Vangay P, Ward T, Gerber Jeffrey S, Knights D. Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease. *Cell Host Microbe* 2015;17:553-64.
- Meyer S, Gortner L, Larsen A, et al. Complementary and alternative medicine in paediatrics: a systematic overview/synthesis of Cochrane Collaboration reviews. *Swiss Med Wkly* 2013;143.
- McClafferty H, Vohra S, Bailey M, et al. Pediatric Integrative Medicine. *Pediatrics* 2017;140:e20171961.
- Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15:335-49.
- Bertille N, Purssell E, Hjelm N, et al. Symptomatic Management of Febrile Illnesses in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Parents' Knowledge and Behaviors and Their Evolution Over Time. *Front Pediatr* 2018;6:279.
- Seiler M, Geiser A, Berger C. L'enfant qui a de la fièvre: Comment la mesurer? Comment agir? Comment conseiller? *Paediatrica* 2019;30:5-8.
- *NICE Guideline. Fever in under 5s: assessment and initial management. Londres: National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
- **Hofmann Y, Berger H, Wingeier B, et al. Traitement de l'angine à streptocoques. *Forum Med Suisse* 2019;19:481-8.
- Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidosides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD006323.
- Hu XY, Wu RH, Logue M, et al. *Andrographis paniculata* (Chuan Xin Lian) for symptomatic relief of acute respiratory tract infections in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12.
- Gehri M, Laubscher B, Di Paolo E, et al. Vade-mecum de pédiatrie. Le Mont-sur-Lausanne: Babyguide; 2014.
- Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;epub ahead of print.
- Marom T, Marchisio P, Tamir SO, et al. Complementary and Alternative Medicine Treatment Options for Otitis Media: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2695-e.
- Levi JR, Brody RM, McKee-Cole K, Pribitkin E, O'Reilly R. Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:926-31.
- Son MJ, Kim Y-E, Song YI, Kim YH. Herbal medicines for treating acute otitis media: A systematic review of randomised controlled trials. *Complement Ther Med* 2017;35:133-9.
- Sinha M, Siddiqui V, Nayak C, et al. Randomized controlled pilot study to compare Homeopathy and Conventional therapy in Acute Otitis Media. *Homeopathy* 2012;101:5-12.
- Foxlee R, Johansson AC, Wejfalk J, Dooley L, Del Mar CB. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005657.
- Taylor JA, Jacobs J. Homeopathic ear drops as an adjunct in reducing antibiotic usage in children with acute otitis media. *Glob Pediatr Health* 2014;1:2333794X14559395.
- Scott AM, Clark J, Julien B, et al. Probiotics for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD012941.
- Marchisio P, Santagati M, Scillato M, et al. *Streptococcus salivarius* 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2377-83.
- Coleman A, Cervin A. Probiotics in the treatment of otitis media. The past, the present and the future. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;116:135-40.
- Azarpazhooh A, Lawrence HP, Shah PS. Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ;epub ahead of print.
- Marchisio P, Consonni D, Baggi E, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1055-60.
- Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;372:835-45.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-76.
- Lipshaw MJ, Eckerle M, Florin TA, et al. Antibiotic Use and Outcomes in Children in the Emergency Department With Suspected Pneumonia. *Pediatrics* 2020;145:e20193138.
- Liu J, Manheimer E, Shi Y, Gluud C. Chinese herbal medicine for severe acute respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2004;10:1041-51.
- Vagedes J, Martin D, Müller V, et al. Restrictive antibiotic use in children hospitalized for pneumonia: A retrospective inpatient study. *Eur J Integr Med* 2020;34:101068.
- von Schoen-Angerer T, Vagedes J, Schneider R, et al. Acceptance, satisfaction and cost of an integrative anthropo-

- sophic program for pediatric respiratory diseases in a Swiss teaching hospital: An implementation report. *Complement Ther Med* 2018;40:179-84.
- 42 Glinz D, Leon Reyes S, Saccolotto R, et al. Quality of antibiotic prescribing of Swiss primary care physicians with high prescription rates: a nationwide survey. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3205-12.
- 43 *Germann MH, Huber A, Rosamilia BM, et al. Immunstimulation zur Prävention und Therapie von akuten Luftwegsinfektionen. *Prim Hosp Care Allg Inn Med* 2019;19:345-9.
- 44 Wysocki J, Center KJ, Brzostek J, et al. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine* 2017;35:1926-35.
- 45 *Altwegg OW, Mattmüller S, Spieler M, P, et al. Akute Blasenentzündung – Behandlung ohne Antibiotika. *Prim Hosp Care Allg Inn Med* 2020;20:23-8.
- 46 Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351.
- 47 Vik I, Bollestad M, Grude N, et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women – A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med* 2018;15:e1002569.
- 48 Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* 2017;359:j4784.
- 49 Moore M, Trill J, Simpson C, et al. Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:973-80.
- 50 Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-7.
- 51 Richardson M, Purcell E. Who's afraid of fever? *Arch Dis Child* 2015;100:818-20.
- 52 Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215-24.
- 53 Elemraïd MA, Thomas MF, Blain AP, et al. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:721-6.
- 54 Tong HY, Medrano N, Borobia AM, et al. Hepatotoxicity induced by acute and chronic paracetamol overdose in children: Where do we stand? *World J Pediatr* 2017;13:76-83.
- 55 Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr* 2016;175:47-53.e3.
- 56 de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, de' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs* 2017;77:1295-311.
- 57 Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:585-8.
- 58 Murata S, Okasora K, Tanabe T, et al. Acetaminophen and Febrile Seizure Recurrences During the Same Fever Episode. *Pediatrics* 2018;142:e20181009.
- 59 Lava SAG, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic Management of Fever by Swiss Board-Certified Pediatricians: Results From a Cross-Sectional, Web-Based Survey. *Clin Ther* 2012;34:250-6.
- 60 Karsch-Völkl M, Barrett B, Kiefer D, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ;epub ahead of print.
- 61 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evidence-Based Child Health* 2012;7:629-717.
- 62 Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.

* à lire

** à lire absolument

Douleurs chroniques en pédiatrie: une approche interprofessionnelle et intégrative

Dre MERCEDES OGAL^{a,b}, HANNA SEEWALD^b, URSULA FUCHS-EGLI^c et Dr ANDREAS WÖRNER^d

Rev Med Suisse 2020; 16: 2306-9

Les douleurs chroniques sont de plus en plus reconnues chez les enfants et adolescents. L'approche thérapeutique se base sur la compréhension du modèle biopsychosocial de la douleur chronique: une collaboration interprofessionnelle et intégrative est alors nécessaire avec le jeune patient et son environnement, afin de trouver ensemble un équilibre avec les répercussions physiques, psychologiques et sociales liées à la douleur. Cet article vise à montrer comment intégrer avec succès différentes approches.

Pediatric chronic pain: interprofessional and integrative care

Pediatric chronic pain is an increasingly recognized condition in children and adolescents. Current treatment is based on the bio-psycho-social model of chronic pain: an interprofessional and integrative team will help the young patient and his environment, in order to find a balance between physical, psychological and social impacts. This article focuses on different treatment approaches for pediatric chronic pain in the outpatient and inpatient setting.

INTRODUCTION

La douleur est une expérience corporelle connue de tous. Mersky et Bogduk la décrivent comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle».¹ La douleur est individuelle, chacun la ressent et la maîtrise différemment. Lorsqu'une douleur persiste plus de 3 mois, elle est définie comme chronique. Cela inclut la douleur chez les enfants et les adolescents pour une maladie donnée (par exemple musculo-squelettique), mais également la douleur qui ne peut pas être attribuée à un tableau clinique précis. Les deux sont présentées dans la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 11^e version (CIM-11) comme des maladies indépendantes, la première comme une douleur chronique secondaire, la seconde comme une douleur chronique primaire.²

Dans la pratique clinique, nous rencontrons diverses formes de douleurs chroniques: céphalées, douleurs abdominales, musculosquelettiques ou généralisées. Un trait caractéristique est leur répercussion sur la vie quotidienne, avec parfois de graves conséquences sur l'activité physique, la scolarité et la vie sociale.³ La douleur chronique chez les enfants et les adolescents n'est pas rare (prévalence de 3 à 3,5%), comme l'a récemment montré une étude soutenue par la Société suisse de pédiatrie.⁴ Si elle n'est pas traitée de manière adéquate, il existe un risque élevé d'une réduction de la qualité de vie et de douleur chronique à l'âge adulte.⁵

ÉCOUTER ATTENTIVEMENT: ANAMNÈSE DE LA DOULEUR

Lorsque les enfants et adolescents rapportent une douleur, une évaluation qualitative nous permet d'identifier quel organe est touché. Cependant, dans le contexte de la douleur fonctionnelle, il n'est souvent pas possible d'en trouver la cause ou alors l'ampleur de la douleur ne correspond pas à l'affection diagnostiquée (tableau 1). Il en résulte souvent un flou (Ai-je pensé à tout? Peut-il s'agir d'un autre diagnostic différentiel?) que nous pouvons utiliser à des fins diagnostiques (Lorsque j'ai considéré les causes pertinentes, quel est le lien possible avec la douleur?).

	TABLEAU 1	Douleur chronique lésionnelle ou fonctionnelle
	Éléments de l'anamnèse parlant en faveur d'une douleur chronique lésionnelle ou fonctionnelle. En pratique clinique, ces éléments ne sont pas toujours tous présents et la distinction entre douleur lésionnelle et fonctionnelle n'est pas toujours évidente. Parfois, certaines douleurs aiguës clairement lésionnelles au début semblent plutôt évoluer vers une composante fonctionnelle avec le temps.	
	Douleur lésionnelle	Douleur fonctionnelle
Facteurs déclenchants	Lien clair entre la blessure, la maladie et les dommages structurels	Parfois suite à un petit traumatisme, parfois sans déclencheur direct
Localisation	Reproductible	Changeante, non reproductible, varie selon les contextes
Conséquences au quotidien	Influence concordante entre la blessure et l'activité à réaliser	Généralement des restrictions démesurées sont le déclencheur: absentéisme scolaire, abandon des activités favorites, diminution des activités sociales
Antalgiques	Efficaces	Peu ou pas efficaces

^aIntegrative Medizin Innerschweiz AG, Bahnhofstrasse 15, 6440 Brunnen, ^bKinderklinik, Stadtspital Triemli, 8063 Zürich, ^cKinder- und Jugendpsychiatrie/ Psychosomatik, ambulante und stationäre Schmerztherapie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, 4056 Bâle, ^dPädiatrische Rheumatologie, Stationäre Schmerztherapie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, 4056 Bâle
info@imich.ch | hanna.seewald@triemli.zuerich.ch | ursula.fuchs@ukbb.ch
andreas.woerner@ukbb.ch

Dans la douleur chronique, notamment fonctionnelle, les analgésiques habituels n'ont pas ou peu d'efficacité significative sur la douleur.⁶ Cela attire l'attention sur d'autres facteurs qui peuvent être interprétés selon le modèle biopsychosocial (**figure 1**).⁷

Sur la base de deux vignettes cliniques, nous souhaitons montrer comment des approches différentes du modèle biopsychosocial peuvent conduire à des stratégies ou approches thérapeutiques multimodales et intégratives.

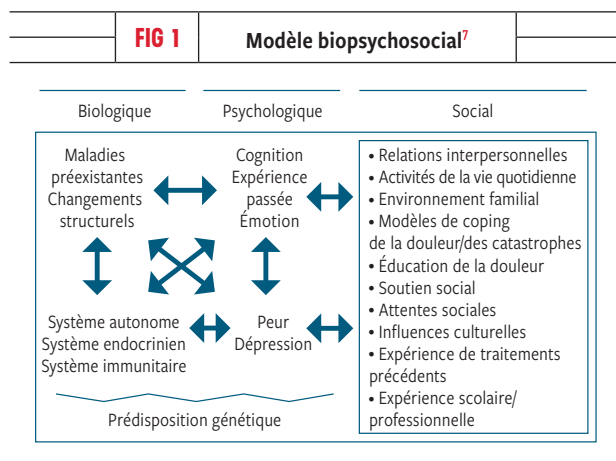
APPROCHE 1: INTERPROFESSIONNALITÉ DANS LA THÉRAPIE DE LA DOULEUR (ENSEMBLE, NOUS SOMMES FORTS)

VIGNETTE CLINIQUE 1

Laura, 14 ans, a bénéficié d'une arthroscopie en raison de douleurs persistantes après son traitement chirurgical de rupture du ligament croisé du genou droit. D'un point de vue orthopédique, il n'y a pas d'anomalies intra-articulaires. L'apparition des troubles de la sensibilité de la partie latérale de la cuisse est récente. L'anamnèse détaillée de la douleur confirme les restrictions de la vie quotidienne: Laura ne fait plus de sport. Elle s'est distanciée de ses amies et a régulièrement manqué l'école. L'examen clinique montre une hypotrophie musculaire de la jambe droite. La cicatrice postarthroscopie est calme, mais très douloureuse. Laura décrit une dysesthésie sous forme de picotements au niveau de la cuisse droite. À ce stade, il est essentiel de lever le doute sur l'étiologie de cette douleur, avec l'aide de sa famille. Le meilleur moyen d'y parvenir passe par une évaluation effectuée par un pédiatre et un pédopsychiatre ou psychologue. Il doit être clair pour toutes les personnes impliquées, que la douleur chronique existe, avec ou sans cause sous-jacente.

DÉFINITIONS ET OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

Comme dans cette vignette, les domaines fréquemment touchés sont l'activité physique, le retrait social, l'absentéisme scolaire, le rythme biologique et le sommeil. Il en résulte les objectifs thérapeutiques suivants:



- Éducation sur la douleur: apprendre comment la douleur apparaît et comment la gérer.
- Activité physique: améliorer la mobilité, évaluer la condition physique.
- Renforcement de la responsabilité personnelle dans la gestion de la douleur et des facteurs qui l'influencent.
- Reprise d'une vie sociale.
- Évaluation de l'aptitude scolaire ou à une formation professionnelle.

SUITE DE LA VIGNETTE CLINIQUE 1

Une thérapie multimodale ambulatoire de la douleur est débutée: éducation sur la douleur, ainsi que physiothérapie et psychothérapie hebdomadaires. Au bout de 6 semaines, Laura signale cependant un blocage progressif au niveau de sa jambe droite, qui l'empêche d'aller à l'école. Son rythme biologique se décale et elle ne se couche pas avant l'aube. Laura est admise à l'hôpital. Le programme hospitalier intensif comprend plusieurs séances quotidiennes de physiothérapie, de la musico- et de l'art-thérapie, de l'école et de l'enseignement sur la douleur, ainsi que des séances rapprochées de psychothérapie individuelle et familiale. Les facteurs intrafamiliaux peuvent être identifiés: un père qui ne s'intéresse pas vraiment à ses enfants, un frère aîné qui a pris le rôle «d'homme de la maison» et qui ne respecte pas la vie privée de sa sœur. La thématique de «fixer des limites» est incluse dans les différentes thérapies.

Ce processus montre que l'équipe interdisciplinaire impliquée dans le traitement doit avoir chaque fois la même mission: déterminer la condition physique et psychologique, suivre l'évolution de la situation et ajuster les objectifs thérapeutiques (**tableau 2**). Chaque discipline apporte son point de vue sur la situation dans laquelle se trouve l'enfant ou l'adolescent. L'objectif premier n'est pas de faire disparaître la douleur, mais d'apprendre comment la gérer. Le cadre interprofessionnel exige une grande discipline en matière de communication afin d'éviter les ambiguïtés et contradictions dans les échanges avec les personnes concernées et leurs familles.

SUITE DE LA VIGNETTE CLINIQUE 1

En 4 semaines d'hospitalisation, Laura a fait de grands progrès. Elle apprend que l'exercice ne soulage pas la douleur immédiatement, mais sur le long terme; et qu'elle est autorisée à affirmer ses limites. Après sa sortie, elle recommence le sport, des limites plus claires sont fixées à son frère et elle débute un apprentissage. La douleur n'a pas disparu, mais Laura a commencé à prendre ses responsabilités pour elle-même et son corps.

Un traitement hospitalier est indiqué seulement dans une faible proportion de cas: lorsque l'équipe ambulatoire «stagne» devant la sévérité des symptômes et lors d'un besoin de communication intensifié entre les professionnels de la santé. Quelle que soit l'intensité du traitement de la douleur chronique, tout changement de cadre doit être soigneusement communiqué. Avant la fin de la thérapie, la nouvelle approche positive de la douleur doit être ancrée dans la vie quotidienne.

TABLEAU 2**Rôles des différents intervenants dans la thérapie multimodale de la douleur**

Domaine d'expertise	Rôle
Pédiatrie et spécialités pédiatriques	<ul style="list-style-type: none"> Exclusion des diagnostics différentiels Assurer le diagnostic Classification des plaintes physiques
Pédopsychiatrie/ psychothérapie	<ul style="list-style-type: none"> Comorbidités psychiatriques Assurer le diagnostic Travail psychothérapeutique Tests psychologiques
Spécialistes de la douleur	<ul style="list-style-type: none"> Éducation sur la douleur Interventions thérapeutiques contre la douleur Recommandation concernant les antalgiques
Physiothérapie/ ergothérapie	<ul style="list-style-type: none"> Exercices de mobilisation Stratégies de distraction Promotion d'une approche positive de l'activité physique
Musicothérapie	<ul style="list-style-type: none"> Mobilisation des ressources par la musique Recherche de formes d'interactions non verbales Réflexion des expériences de douleur par la musique
Art-thérapie/œuvres	<ul style="list-style-type: none"> Expressions et réflexions artistiques Structuration et modélisation tactile Interaction non verbale
Accompagnement structurel quotidien	<ul style="list-style-type: none"> Activité quotidienne et repos Accompagnement et promotion scolaire Expérience sociale dans le groupe et à l'école
Care management, assistance sociale	<ul style="list-style-type: none"> Assistance sociale Mise en relation avec des organismes spécialisés externes

APPROCHE 2: TRAITEMENT MULTIDIMENSIONNEL DANS LA PRATIQUE INTÉGRATIVE

Aussi variées que puissent être l'origine et la manifestation de la douleur, les traitements diffèrent d'un individu à l'autre. Outre le modèle biopsychosocial, des facteurs tels que des habitudes alimentaires défavorables, des problèmes métaboliques, des influences environnementales, des contraintes physiques, des infections, des troubles du système immunitaire, des traumatismes psychologiques ou la constitution individuelle sont pris en compte dans le traitement intégratif de médecine complémentaire.

VIGNETTE CLINIQUE 2

Tina, 11 ans, souffre depuis 7 mois de crises de céphalées. Elles persistent régulièrement durant 2 à 3 jours et ne s'atténuent que lentement. Elles sont généralement unilatérales, pulsatiles, accompagnées d'une sensibilité à la lumière et de nausées. Par conséquent, Tina ne va plus à l'école. Ces attaques se manifestent généralement après le sport. L'école est difficile pour Tina, mais elle aime y aller. Elle porte des lunettes qui ont été contrôlées récemment. Elle présente des antécédents de pneumonie traitée par antibiotiques. Migraine familiale connue. Lorsqu'on lui pose la question, Tina explique qu'elle souffre de nausées pendant le transport (surtout sur les routes sinueuses) et qu'elle a du mal à se souvenir de ses rêves.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE GLOBALE

En plus des techniques diagnostiques classiques et en tenant compte du modèle biopsychosocial de maladie, d'autres

éléments ou examens complémentaires peuvent être utilisés individuellement pour détecter les causes sous-jacentes des symptômes de douleur chronique.⁸⁻¹¹ Une anamnèse approfondie est essentielle, notamment concernant diverses thématiques: grossesse, traumatisme, blessures, stress psychologique et somatique, nutrition et sommeil. L'impact d'une dysbiose du microbiote (selles), d'éventuelles intolérances alimentaires, d'une intolérance à l'histamine n'est pas encore clair, mais pourrait avoir un intérêt à l'avenir, tout comme le dosage de certains oligo-éléments ou polluants environnementaux (pesticides, produits de préservation du bois). Un examen dentaire et la recherche de troubles de l'articulation temporo-mandibulaire ne sont pas à oublier. D'autres éléments peuvent être recherchés, comme la pollution électromagnétique par exemple.

SUITE DE LA VIGNETTE CLINIQUE 2

L'examen physique ne présente aucune particularité. Les antécédents médicaux montrent des signes d'intolérance à l'histamine, notamment le déclenchement lors d'activité physique, et des antécédents de traitements antibiotiques pouvant perturber la flore microbienne. Dans la pratique quotidienne, un antihistaminique peut être administré comme traitement d'épreuve durant quelques jours.

Avant la prise en charge, les différents facteurs déclenchants doivent être identifiés (stress, privation de sommeil...).^{12,13} Dans le cadre des thérapies complémentaires, les données montrent une tendance positive à l'utilisation de l'acupuncture, du biofeedback, de l'hypnose médicale, des thérapies psychocorporelles, de l'ostéopathie et du yoga.^{8,13} L'administration de micronutriments, l'enzymothérapie, la reconstitution du microbiote et le bandage adhésif médical (taping) se sont également avérés efficaces dans certaines études, mais d'autres recherches sont nécessaires (**tableau 3**). La mise en évidence de l'efficacité dans des études randomisées est difficile en raison de la diversité des maladies et des thérapies utilisées.

EXEMPLE DE PHYTOTHÉRAPIE POUR LES DOULEURS CHRONIQUES

L'utilisation de plantes ou d'extraits de plantes a une longue tradition (**tableau 4**). Elles peuvent être utilisées par applica-

TABLEAU 3**Traitement des céphalées et des migraines**

Méthodes thérapeutiques ayant montré des effets bénéfiques dans le traitement des céphalées et des migraines par les auteurs de cet article.^{9,10,15}

- Apport liquidien physiologique
- Contrôle de la symbiose intestinale/reconstitution du microbiote
- Phytothérapie (interne, externe)
- Hypnose médicale
- Suivi psychologique ou psychothérapie
- Thérapie médicamenteuse
- Thérapie humorale (par exemple, ventouses – uniquement pour les grands adolescents)
- Acupuncture (y compris thérapies sans aiguilles: Shonishin ou acupressure)
- Homéopathie
- Méthode de relaxation
- Thérapie physique (application de chaud/froid)
- Thérapie neurale selon Huneke
- Thérapie manuelle, ostéopathie

TABEAU 4

**Prophylaxie et traitement
de la douleur**

Produits phytothérapeutiques fréquemment utilisés dans la prophylaxie et le traitement de la douleur.

COX-2: cyclooxygénase 2; TNF α : tumor necrosis factor alpha.

Produits phytothérapeutiques	Effets et indications
Fleurs d'arnica	<ul style="list-style-type: none"> Décongestionnant, améliore la cicatrisation des plaies Indications: douleurs osseuses, inflammation de la peau et des muqueuses
Valériane	<ul style="list-style-type: none"> Calmant, anxiolytique Indications: difficulté à s'endormir, peurs, nervosité
Racine de consoude	<ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoire, décongestionnant Indication: contre les douleurs du périoste
Millepertuis	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration de l'humeur, motivation Indications: dépression, névralgies et neuropathies
Lavande	<ul style="list-style-type: none"> Calmant, anxiolytique, analgésique Indication: peurs
Chardon-Marie	<ul style="list-style-type: none"> Détoxifiant, stimule la digestion Indications: flatulence, ballonnement, maladie du foie
Huile essentielle de menthe	<ul style="list-style-type: none"> Anesthésique, analgésique Indications: céphalées de tension et migraine (application locale et externe)
Passiflore	<ul style="list-style-type: none"> Apaisant, potentialise l'effet du millepertuis Indications: nervosité, anxiété, dépression
Pétasites	<ul style="list-style-type: none"> Spasmodique sur les muscles lisses et squelettiques Indications: céphalées de tension, migraines, crampes
Racine de la griffe du diable	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition de la COX-2, inhibition du TNFα Indications: douleurs articulaires, musculaires et osseuses
Écorce de saule	<ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoire Indications: douleurs osseuses, céphalées
Encens	<ul style="list-style-type: none"> Analgésique, anti-inflammatoire et antioédémateux; décongestionnant dans les métastases cérébrales Indications: douleurs dues à des maladies inflammatoires chroniques musculosquelettiques, infiltrations de tissus mous et lymphœdème

(Adapté de réf. 11, avec la permission de l'auteur).

tions externes (compresses/cataplasmes, coussins à base de plantes, pommades, balnéothérapie, thérapie segmentaire) ou internes (thé, préparations standardisées de plantes et d'extraits de plantes) pour la prophylaxie, le traitement de la douleur et l'atténuation des effets secondaires d'autres interventions.¹⁴

SUITE DE LA VIGNETTE CLINIQUE 2

Tina ne présente plus aucun symptôme après le changement de régime alimentaire (pauvre en histamine), la supplémentation en micronutriments et la reconstitution de son microbiote. Suite au traitement du microbiote, elle tolère des aliments contenant de l'histamine en faible quantité. Avant chaque activité physique, elle prend un antihistaminique et sa fréquentation scolaire se régularise.

CONCLUSION

La douleur chronique peut avoir de multiples causes et nécessite une prise en charge thérapeutique individuelle des enfants et adolescents. L'approche multidisciplinaire basée sur un modèle de maladie intégratif et biopsychosocial est un principe thérapeutique utile pour éviter une évolution vers la chronicité sur le long terme.

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

Remerciements: Les auteurs remercient la Dre Tanja Chamik pour son soutien dans la traduction du manuscrit.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Accompagner les jeunes patients souffrant de douleurs chroniques nécessite une compréhension globale du développement de la douleur et de sa chronicité
- Seule une approche globale et multimodale peut permettre de prendre en charge avec succès la douleur chronique
- Lien pour comprendre la douleur chronique: www.deutsches-kinderschmerzszentrum.de/ueber-uns/videos/den-schmerz-verstehen/franzoesisch/#c2661

- Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994.
- Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification for chronic pain for ICD-11. Pain 2015;156:1003-7.
- *Wager J, Zernikow B, Darlington A, et al. Identifying subgroups of paediatric chronic pain patients: a cluster-analytic approach. Eur J Pain 2014;18:1352-62.
- Carlander M, Koechlin H, Woerner A, et al. Chronic pain concepts and provision in Swiss paediatricians. Basel: Poster, International Symposium on Chronic Pain; 2019.
- Walker LS, Dengler-Criss CM, Rippel S, Bruehl S. Functional abdominal pain in childhood and adolescence increases risk for chronic pain in adulthood. Pain 2010;150:568-72.
- **Eccleston C, Fisher E, Cooper TE, et al. Pharmacological interventions for chronic pain in children: an overview of systematic reviews. Pain 2019;160:1698-707.
- *Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. Psychol Bull 2007;133:581-624.
- Ogal HP. Naturheilkundliche Massnahmen bei Kopfschmerz und Migräne. Schweiz Z Ganzheitsmed

- 2010;22:222-5.
- *Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. Br J Anaesth 2019;123:637-54.
- *Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. J Headache Pain 2020;21:15.
- Ogal HP. Stellenwert der Komplementärmedizin in der Schmerztherapie. Schweiz Z. Psychiatrie und Neurologie 2009;3:11-7.
- Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ 2014;348:g1416. DOI:10.1136/bmj.g1416.
- Abu-Arafeh I, Özge A. Headache in Children and Adolescents: A Case-Based Approach. New York: Springer Verlag; 2016.
- Bernatzky G, Likar R, Wendtner F, et al. Nichtmedikamentöse Schmerztherapie. New York: Springer Verlag; 2007.
- Danno K, Colas A, Masson JL, Bordet MF. Homeopathic treatment of migraine in children: results of a prospective, multicenter, observational study. J Altern Complement Med 2013;19:119-23.

* à lire
** à lire absolument

CARTE BLANCHE



Dr Daniel Widmer

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

ESSOUFFLEMENT

« Les outils ont dévoré le corps »
Ivan Illich¹

« Je voulais vous remercier de m'avoir dit de faire ce test. J'avais l'impression que vous exagériez, avec seulement 38 de fièvre et juste un peu de toux. Un bête refroidissement. Mais vous m'avez donné ce CoronaCheck: un truc impitoyable, pas moyen de moyennier. Alors je vous ai obéi... Je me suis enfermé dans une chambre et ma femme m'apportait les repas derrière la porte. C'était pas simple mais elle n'a rien attrapé. Vous vous rendez compte avec son méthothrexate, cette chimie, elle aurait pu être mal. J'ai eu le temps de réfléchir seul dans

ma chambre et même pas pu apprécier l'odeur de la cuisine. Tout était plat, sans goût. Le plus dur c'était quand même le souffle, toujours à la recherche de l'air mais avec votre truc au bout du doigt vous m'avez dit que j'avais assez d'oxygène et que l'auscultation était en ordre. Ça a bien duré une semaine. J'ai passé par bien des trucs dans ma vie mais je n'ai jamais eu peur de mourir. Cette fois oui. C'était peut-être cette ambiance avec la TV qui en parle en boucle et toute l'angoisse. Mais tout de même... mourir sans air, sans pouvoir toucher quelqu'un, derrière un écran, avec des fourmis sur les lèvres. J'avais surtout peur de ne pas voir ma petite-fille. Je ne vous ai pas dit que j'allais devenir grand-père. Voilà je sais que vous êtes très occupé mais quand vous aurez entendu mon whatsapp, essayez de me rappeler. Et vous ça va? Charles. »

Le système d'alerte lexicale de mon sélecteur d'urgence a mis ce whatsapp en cote de priorité 2 sur la base de quelques mots clés sélectionnés par mon module IA et je l'ai lu en différé de deux jours. Alors j'ai pu remplir l'algorithme dépression post-covid et j'ai pu conseiller à Charles un site de « e-CBT for depression » dont j'avais entendu parler au dernier



© istockphoto/Morsa Images

congrès zoom de l'EGPRN. Comment je vais? J'ai toujours de l'odorat pour sentir mon masque aux relents chimiques et mon syndrome descendant me fait tousser, mais je lutte en suçant des Fischermann et j'ai l'impression que le menthol me sort aussi par les oreilles. Ça doit désinfecter. Mais au moins je ne fais pas peur à mes voisins. Je travaille toujours et je m'essouffle. Les grands espaces, le vent sur le nez, les odeurs de feuilles humides, la saveur des fraises des bois, l'expression des visages en entier, le toucher des corps, tout cela me manque. Mais si l'on continue de

lutter, de suivre les directives, c'est qu'un jour les algorithmes, les écrans, les zooms, l'insipidité, les docteurs à la télé, les normes, l'haptophobie et la désincarnation retourneront à la niche et nous retrouverons l'espace de liberté qui fut la nôtre. C'est certain j'inviterai Charles à faire une promenade. Il me reste 3 choses, la confiance, l'espoir et la relation. Mais la plus importante, même par whatsapp, c'est la relatio

¹ Djian JM. Ivan Illich, l'homme qui a libéré l'avenir. Paris: Seuil, 2020

COVIDWATCH

TRAITEMENT DU COVID-19 PAR ANTICORPS MONOCLONAUX

L'utilisation des anticorps monoclonaux dirigés contre la

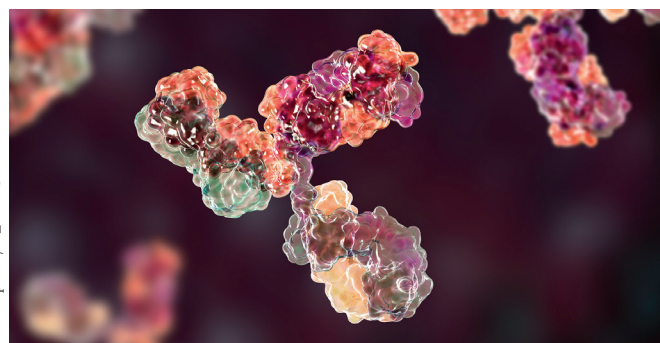
protéine « spike » du SRAS-CoV-2 semble prometteuse et

est en cours d'évaluation aussi bien dans un objectif de prévention que de traitement.

L'étude décrite ici montre les résultats provisoires d'un essai thérapeutique de phase 2 parrainé par l'industrie (BLAZE-1). Les investigateurs ont randomisé 452 patients ambulatoires atteints de Covid-19 avec des symptômes légers ou modérés. Ils ont reçu une seule perfusion intraveineuse de placebo ou l'une des trois doses de l'anticorps monoclonal

expérimental (non approuvé par la FDA) LY-CoV555 (700, 2800 ou 7000 mg).

La diminution moyenne de la charge virale logarithmique entre le départ et le jour 11 (critère d'évaluation principal) dans l'ensemble de la population était de -3,81. La charge virale logarithmique a diminué de -0,53 de plus, entraînant une charge 3,4 fois plus faible, avec 2800 mg d'anticorps qu'avec le placebo, ce qui est une différence significative. La baisse de



© istockphoto/Dr_Microbe

la charge virale n'a pas différé significativement entre les autres doses d'anticorps et le placebo. Les scores de gravité des symptômes étaient légèrement inférieurs dans les groupes d'anticorps regroupés par rapport au groupe placebo. L'hospitalisation liée au Covid-19 était de 1,6% (5/309) dans le groupe anticorps et de 6,3% (9/143) dans le groupe placebo. Parmi les participants âgés de 65 ans ou plus ou ayant un indice de masse corporelle ≥ 35 , il a été mis en évidence que seulement 4% du groupe anticorps ont été hospitalisés par rapport à 15% dans le groupe placebo.

Commentaire: Un anticorps monoclonal a la capacité d'accélérer la clairance du SRAS-CoV-2 chez les patients ambulatoires atteints de Covid-19. Trop peu d'hospitalisations sont survenues pour confirmer un bénéfice clinique. Mais la piste est plus qu'intéressante surtout si l'on estime que sans une aide issue des connaissances biologiques et

technologiques – vaccin, anticorps monoclonaux, antiviruses, etc.) il sera difficile, voire illusoire, de contrôler cette pandémie. Concernant les anticorps monoclonaux, de nombreuses questions demeurent comme la chronologie adéquate dans le déroulement de la maladie (les phases tardives rendent probablement inefficaces leur utilisation). Faudra-t-il les associer à d'autres agents thérapeutiques? Reste un gros obstacle: la difficile production à grande échelle des anticorps rend cette approche plus intéressante que facilement applicable.

Pr Jean-François Balavoine

Place du Manoir 12
1223 Cologny

Chen P, Nirula A, Heller B, et al. CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *New Engl J Med* 2020;doi: 10.1056/NEJMoa2029849.

La Revue Médicale Suisse et le Covid-19

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

revmed.ch/covid-19

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

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

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

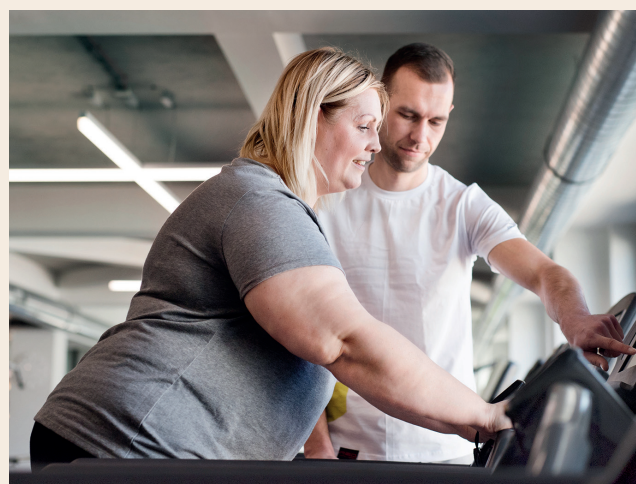
LU POUR VOUS

Programme intensif pour perdre du poids: efficace dans les populations défavorisées

Jusqu'à présent, peu d'études avaient montré l'efficacité de la prise en charge de l'obésité dans les populations vulnérables. Un groupe de recherche en Louisiane (PROPEL) a conduit une étude randomisée en cluster testant l'efficacité d'un programme intensif ciblant la perte de poids, parmi une population avec un faible revenu. Dix-huit cliniques ont été assignées soit à un programme intensif, soit à un programme standard effectué par le médecin de premier recours. Le programme intensif comprenait notamment l'intervention de coaches spécialisés en santé avec un suivi rapproché hebdomadaire, puis mensuel pendant 24 mois. Au total, 803 adultes souffrant d'obésité ont été enrôlés. Dans le groupe de prise en charge intensive, les patients ont eu une perte de poids moyenne de 5%

par rapport à leur poids de base, et 51% d'entre eux ont maintenu cette perte de poids à 24 mois. Dans le groupe standard au contraire, la perte moyenne était de 0,5% du poids de base, ce qui est statistiquement significatif. La perte de poids était d'autre part nettement plus marquée chez les patients ayant participé à au moins 80% des entretiens. Il n'y a pas eu de différence significative pour les effets secondaires entre les deux groupes.

Commentaire: Cette étude met en évidence que même parmi les populations vulnérables, les programmes intensifs visant la perte de poids et l'amélioration de l'hygiène de vie sont efficaces, pour autant qu'ils soient adaptés au niveau de littératie médicale du patient (ce qui était le cas de cette étude). Il aurait cependant été intéressant de faire des



sous-groupes selon le revenu économique des patients pour voir si l'efficacité de la prise en charge changeait ou non.

Dre Salomé Leuzinger
Unisanté, Lausanne

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

Katzmarzyk PT et al. Weight loss in underserved patients – A cluster-randomized trial. *N Eng J Med* 2020;383:909-18.

Réalités souterraines

La vérité est que nous avons été mauvais. Après la première vague, nous nous pavanions. Elle avait été bien gérée, nous étions parmi les meilleurs, nous pouvions bomber le torse. Et voilà que, avec la deuxième vague, le tableau se retourne et la fierté se transforme en humiliation. La Suisse romande, pire endroit d'Europe et presque du monde, la Suisse entière guère mieux. Pourquoi? Où se situe la faute qui nous tache de rouge vif sur les cartes géographiques et nous fait apparaître comme les contaminateurs des régions adjacentes? Pour quelle raison avons-nous été pires que les autres? Le milieu politico-médiatique s'agite, ces jours, à ce propos, mais donne des réponses confuses, tellement les paramètres sont nombreux et les causes enchevêtrées.

L'essentiel, cependant, semble s'être joué au moment du déconfinement. D'un coup – trop vite, certainement – l'ambiance fut au relâchement, le message officiel, celui de la Confédération en tout cas, devint évanescent. Il aurait fallu rester concentrés sur les gestes barrières, le traçage et le confinement. Et motiver les gens, utiliser des relais d'opinion, s'impliquer auprès des jeunes. Mais loin de rester investies, d'innover dans la collecte des données et la communication, les autorités fédérales ont abandonné tout leadership. Il faut dire que la décrue des cas était impressionnante et que ne s'entendaient plus guère que les voix «rassuristes» et la petite musique des économistes: «il ne faut pas sacrifier l'économie à la santé», autrement dit: l'économie n'a pas de marge, elle ne se reconfigurera pas et ne supportera pas un nouveau confinement. C'est à la santé, aux hôpitaux, aux soignants et aux malades de s'adapter. Plus largement, un peu partout – dans la population, au Parlement, ou encore du côté des médias – la volonté était de «tourner la page», de «passer à autre chose».

Lorsque, début juillet, les cas ont commencé d'augmenter, la réaction est restée timide, inadaptée au feu pandémique qui lançait ses premières flammes. La courbe exponentielle repartait, une vague se préparait de la manière décrite par les modélisations. En quelques semaines d'une désarmante et absurde nonchalance sanitaire, les sacrifices consentis lors de la première vague ont été dilapidés. La Suisse avait perdu sa superbe. Il a fallu recommencer. Les choses commencent tout juste à aller mieux. Quel gaspillage!

Reste une autre question: pourquoi le coronarabien, c'est-à-dire trois à quatre fois plus de cas et des hôpitaux bien davantage saturés chez les Romands? Cela aussi, nous l'ignorons. Culture, chez nous, plus conviviale, plus tactile? Alémaniques plus observants, plus respectueux des consignes?

Peut-être. Mais ces raisonnements classiques restent bien gentils, passant à côté de l'essentiel: des idéologies beaucoup plus sauvages influencent les sociétés. Dans les souterrains sociétaux progressent des réalités parallèles.

Ainsi, en même temps que se constituait un réservoir caché de virus, durant l'été, surtout chez les jeunes, donc sans visibilité clinique ou hospitalière, un autre réservoir se remplissait, celui du ras-le-bol populaire, celui des dénis et des ressentiments, où l'on trouve l'entier du spectre de la distanciation du réel, avec ses stars, ses «faits alternatifs» et ses complots. Ce réservoir de croyances qui se disent scientifiques et d'imaginaires rassurants s'est rempli à partir des réseaux sociaux, puis a prospéré à l'intérieur de poches d'opinions semi-hermétiques. Poches d'opinions dont les émergences sont devenues, au fil des mois, de plus en plus visibles dans la société concrète, sous forme de manifestations, révoltes, ou de coups de com aussi inconsistants sur le fond que professionnels dans la forme. Impossible désormais de nier l'importance de ce monde «infodémique», pour parler comme l'OMS, mais plus profondément encore «parallèle», porté par une prétention toute trumpienne de se substituer au réel.

Est-ce la fin des Lumières? Peut-être. La fin d'une forme de délibération, en tout cas, entraînée par ce qu'il y a de plus inquiétant dans les réseaux sociaux, mais aussi par leur côté positif, donnant la parole à chacun, en une force nouvelle, à laquelle nos démocraties ne sont pas préparées. Avec l'information digitalisée et portée par internet, et surtout les réseaux sociaux, apparaît un nouvel espace public. Mais ses règles ne sont pas encore claires. Non pas qu'il ouvre une ère de post-vérité, comme si la vérité avait constitué le statut des siècles précédents. Nous vivons depuis longtemps dans un système médiatique peu transparent et qui, lui aussi, cache des intérêts et souvent travestit la vérité. Mais il est mieux contrôlé, plus diversifié et davantage régulé démocratiquement. Internet introduit des règles radicalement autres. Fini les journalistes: les contenus sont dans les mains des individus. N'importe quelle opinion ou information, intéressante ou dangereuse, juste ou fautive, peut être diffusée à une partie de l'humanité. Il n'est ni souhaitable ni même possible de revenir en arrière. Mais le nœud du problème de l'époque,

c'est le mélange, l'alliance, de ce nouveau médium, où chaque individu est roi d'un royaume de likes et de followers, et d'une crise de confiance généralisée, qui d'ailleurs préexistait à la pandémie. Les gens ont perdu confiance dans toutes les formes d'autorité, qu'il s'agisse de celle des gouvernements, des élites intellectuelles ou des experts, et au-delà d'eux, de la science elle-même. Il faut avouer qu'on leur a beaucoup menti, aux gens, dans les dernières décennies d'euphorie. On – les autorités et les sachants – a mélangé la science (incontestable) et les intérêts technologiques (qui doivent être discutés). On leur a dit avec un air supérieur, qu'il fallait qu'ils obéissent, qu'ils s'adaptent au monde, aux changements, jusqu'à leurs aspects déshumanisants, on a prétendu que la montée des inégalités n'existait pas ou était provisoire. Et les gens, à mesure que s'est faite une certaine transparence (en partie grâce à internet), ont ressenti un mélange de souffrance, de désarroi et de révolte. Ce qu'il s'agit de rétablir, avant même d'empoigner la question du numérique, c'est la confiance comme fondement de la société et des rapports au réel. Les pays qui ont le moins de morts et connaissent les plus faibles récessions sont ceux où la confiance dans les gouvernants est élevée. Nous ne sommes pas parmi les meilleurs.

Sur le complotisme, cette hydre issue des réseaux et de la défiance collective, le discours rationnel se casse les dents. Pour employer l'image classique, le complotisme est un mille-feuilles argumentatif, où se mêlent inextricablement le vrai et le faux, le non-prouvé et le mal compris, le délirant et le contradictoire. Dans le désormais célèbre fake-docu Hold-Up, le Covid, pendant les premières minutes, est une maladie bénigne à la gravité créée par l'industrie, alors qu'à la fin il devient l'instrument d'un complot visant à contrôler les populations pour les anéantir et les remplacer par des robots. Ridicule, absurde? Oui, mais la force du film est d'offrir – même sous forme de pacotille – un récit, une compréhension.

Fact-checker le complotisme est nécessaire. Mais nous devons répondre à un autre niveau, celui de la nécessité de trouver des raisons d'être ensemble, de vivre en démocratie. Le rôle de la politique, de la culture et au-delà de la pensée, c'est d'ouvrir le futur, de le sortir d'un modèle fataliste, économique surtout, sans récit, dénué de sens, à bout de souffle, qui détruit l'environnement en même temps qu'il nous étouffe dans les affres du Covid.

Bertrand Kiefer

RÉELLEMENT* GENIAL

MOINS PENSER
AU DIABÈTE
JOUR APRÈS JOUR,
NUIT APRÈS NUIT¹

PEUT MAINTENANT ÊTRE
AUSSI PLACÉ SUR LE HAUT
DU BRAS.

Connaissez à tout
moment votre
niveau glycémique
et son évolution
d'un simple coup
d'œil sur votre
smartphone ou
votre montre[#].



Mia B. (diabète de type 1)

Vous souhaitez obtenir plus d'informations,
notre service clientèle se fera un plaisir de vous aider

dexcom

Dexcom Suisse GmbH · Allmendstr. 18 · 6048 Horw
www.dexcom.com · ch.info@dexcom.com
Dexcom Hotline: 0800 002 810

dexcomG6

SANS CONTRÔLE
CAPILLAIRE⁺

SANS SCANNER

ALARMES ET ALERTES

COMPATIBLE AVEC
SMARTPHONE[#]

RÉSISTANT À L'EAU[§]

CAPTEUR DE PETITE
TAILLE

APPLICATEUR SIMPLE
D'UTILISATION

LE CAPTEUR PEUT
ÊTRE PORTÉ PENDANT
10 JOURS D'AFFILÉ

PARTAGE DES DONNÉES
GLYCÉMIQUES^{**}

POUR LES ENFANTS
DÈS L'ÂGE DE DEUX ANS

UTILISATION POSSIBLE
EN CAS DE DIABÈTE
PENDANT LA GROSSESSE

⁺ Dexcom G6 - La mesure continue du glucose interstitiel
en temps réel (CGM)

¹ Des études confirment que les systèmes CGM de Dexcom
peuvent améliorer considérablement la qualité de vie et le
bien-être de ses utilisateurs. Ils se sentent généralement plus
confiants dans la gestion de leur diabète, les hypoglycémies
et les hyperglycémies sont moins fréquentes et le temps passé
dans la zone cible peut être maintenu plus longtemps. ^{1,2,3}

⁺ Si vos alertes et vos lectures du G6 ne correspondent pas
à vos symptômes ou à vos attentes, utilisez un lecteur de
glycémie sanguine pour prendre les décisions relatives au
traitement du diabète.

[#] Pour une liste d'appareils compatibles, consultez
www.dexcom.com/compatibility.

[§] Le capteur et l'émetteur Dexcom G6 sont résistants à
l'eau et peuvent être immergés à une profondeur de deux
mètres pendant 24 heures maximum, à condition d'avoir
été correctement installés.

^{**} Application de suivi séparée requise. Le fait de ne pas utiliser
le Système Dexcom G6 conformément au mode d'emploi
fourni avec votre appareil et disponible sur
www.dexcom.com et de ne pas suivre tous les indications,
contre-indications, avertissements, précautions et mises en
garde peut entraîner la non détection d'une hypoglycémie
(faible taux de glucose dans le sang) ou d'une hyperglycémie
(excès de glucose dans le sang) grave et/ou la prise d'une
décision thérapeutique pouvant causer un dommage corpo-
rel. Si vos alertes et vos lectures du G6 ne correspondent pas
à vos symptômes, utilisez un lecteur de glycémie sanguine
pour prendre les décisions relatives au traitement du diabète.
Consultez un médecin si nécessaire, notamment en cas
d'urgence médicale.

¹ Lind M et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional
Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes
Treated With Multiple Daily Injections - The GOLD Rando-
mized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(4):379-387.

² Beck RW et al. Effect of initiating use of an insulin pump in
adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin in-
jections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multi-
centre, randomised controlled trial. [published online ahead of
print July 12, 2017]. The Lancet Diabetes & Endocrinology.

³ Beck RW et al. Continuous glucose monitoring vs usual care in
type 2 diabetes on multiple daily injections: a randomized
trial. Ann Int Med. 2017 Sep 19;167(6):365-374

Dexcom, Dexcom G6, Dexcom Follow, Dexcom Share et
Dexcom CLARITY sont des marques déposées de Dexcom, Inc.
aux États-Unis et peuvent être déposées dans d'autres pays.
© 2020 Dexcom Inc. Tous droits réservés. | www.dexcom.com
| +1.858.200.0200 | Dexcom, Inc. 6340 Sequence Drive San
Diego, CA 92121 USA | MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175
Hannover, Germany

LBL019784 Rev001

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



... avec seulement une injection par jour¹



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



2x plus rapidement à la cible^{*,5}



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

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

1. Information professionnelle Suliqua®, mise à jour 03/2018, www.swissmedinfo.ch. 2. Aroda VR et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1972-1980. 3. Rosenstock J et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):2026-2035. 4. Davies M et al. Glycaemic benefit of iGlarLixi in insulin-naïve type 2 diabetes patients with high HbA_{1c} or those with inadequate glycaemic control on two oral antihyperglycaemic drugs in the LixiLan-O randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2019; 21(8):1967-1972. 5. Frias MD et al. More patients reach glycaemic control with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) than with basal insulin at 12 weeks of treatment: A post hoc time-to-control analysis of LixiLan-O and LixiLan-L. Diabetes Obes Metab. 2018;20:2314-2318. 6. The ORIGIN Trial Investigators et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319-328. 7. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-2257.

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