

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

13 janvier 2021

720-1

NOUVEAUTÉS EN MÉDECINE 2020

**YVONNE GILLI : «NOUS NOUS
OPPOSERONS AU BUDGET
GLOBAL, SI NÉCESSAIRE EN
LANÇANT UN RÉFÉRENDUM»**

Addictions | Allergologie-immunologie

Angiologie-hémostase | Endocrinologie

Gastroentérologie-hépatologie

Gériatrie | Gynécologie-obstétrique

Maladies infectieuses

Médecine d'urgence | Néphrologie

Nutrition-obésité | Ostéoporose

Pédiatrie | Pharmacovigilance

Psychiatrie | Urologie | VIH/sida

Volume 17, 1-108
ISSN 1660-9379

M H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS



INTERVIEW

- 4 Yvonne Gilli: «nous nous opposerons au budget global, si nécessaire en lançant un référendum». Par M. Balavoine et B. Kiefer

NOUVEAUTÉS EN MÉDECINE 2020

- 10 Addictions. D. Zullino, J.-B. Daeppen, F. Seragnoli, T. Favrod Coune, G. Thorens, O. Simon et A. Kuntz
- 13 Allergologie-immunologie. Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux: quelle est la place des anticorps monoclonaux en 2020? A. Clottu, A. Reinhard et D. Comte
- 20 Angiologie-hémostase. Vers de nouvelles indications des anticoagulants oraux directs. P. Fontana, H. Robert-Ebadi et M. Righini
- 24 Prise en charge des personnes avec incongruence de genre: le point de vue de l'endocrinologue. M. Mavromati
- 29 Gastroentérologie et hépatologie. F. Artru, M. Fraga, S. Godat, A. M. Schoepfer et D. Moradpour
- 33 Gériatrie. D. Germann, C. Cochet, Y. Apostolova, L. Fratangelo, M. Gagliano, S. Nguyen et C. Büla
- 38 Gynécologie-obstétrique. Aide à l'arrêt du tabac en période périnatale: pourquoi et comment? C. Nunno Paillard, C. Godard, C. Wahl, B. Martinez de Tejada et J.-P. Humair
- 42 Maladies infectieuses. A. Nguyen, K. Posfay-Barbe, G. Blanchard-Rohner, H. Buvelot, C. Eberhardt, B. Huttner, F. Negro, T.-T. Pham, M. Schibler, P. Vetter, N. Wagner, M.-C. Zanella et A. Huttner

- 50 Médecine d'urgence. J.-L. Chevallier, R. Rojas Lazo, B. Gartner, S. Garcin, C. A. Fehlmann et V. Darioli
- 54 Néphrologie. P. Saudan, S. de Seigneux et F. Haidar
- 59 Nutrition-obésité. Jeûne intermittent: une solution pour les maladies métaboliques? T.-H. Collet et Z. Pataky
- 63 Ostéoporose. Nouvelle molécule, nouvelles directives. M.-J. Bégin, B. Uebelhart, E. Biver et S. Ferrari
- 68 Pédiatrie. Dépistage des nouveau-nés en Suisse pour les déficiences sévères à lymphocytes T et B. A. Fouriki, C. Schnider, K. Theodoropoulou, J. Pachlopnik, M. Hofer et F. Candotti
- 80 Pharmacovigilance. P. Ekobena, A. Ivanyuk et F. Livio
- 85 Psychiatrie. Y. Khazaaal, J. Elowe, P. Kloucek, M. Preisig, M. Tadri, C. Vandeleur, F. Vandenberghe, H. Verloo, T. Ros et A. von Gunten
- 90 Urologie. V. Fenner, F. Schoofs, D. Benamran et C. Iselin
- 95 VIH/sida. VIH au temps du Covid-19: rencontre de deux pandémies. O. Nawej Tshikung, H. Buvelot, A. Calmy et M. Cavassini
- 7 Résumés des articles
- 102 QCM d'autoévaluation

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

13 janvier 2021

720-1

- | | |
|---|---|
| <p>INFOS PATIENTS</p> <p>105 Trop de sucre, quelles conséquences ?</p> <p>ACTUALITÉ</p> <p>106 Lu pour vous. Traiter les appendicites simples par antibiothérapie : va-t-on finalement oser le faire ? <i>S. Auer</i></p> <p>106 Carte blanche. Le ressenti gangrène-t-il la relation soignant-soigné ? <i>B. Schaad</i></p> | <p>COVIDWATCH</p> <p>107 Efficacité et sécurité des vaccins BioNTech/Pfizer et Moderna. <i>P. Meylan</i></p> <p>BLOC NOTES</p> <p>108 Le bout du tunnel, ce désir. <i>B. Kiefer</i></p> |
|---|---|

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:
Dr Bertrand Kiefer
Directeur: Michael Balavoine
Directrice adjointe: Marion Favier

RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints:
Pr Alain Péroud et Dr Pierre-Alain Plan
Rédacteurs: Marina Casselyn et
Michael Balavoine

Secrétaires de rédaction:
Chantal Lavanchy (resp.),
Joanna Szymanski et Dominique Baud
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
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)
Étranger (CHF): individuel: 286.-;
médecins assistants et étudiants:
198.-; institutionnel: 349.- par an
Institutions (accès électronique)
en Suisse et à l'étranger: contacter
pub@medhyg.ch

Organe officiel de la Société médicale
de la Suisse romande (www.smsr.ch)
Revue officielle de la Société suisse
de médecine interne générale
La Revue Médicale Suisse bénéficie
d'un soutien de la FMH (Fédération
des médecins suisses)

Indexée dans:
• MEDLINE/PubMed
• EMBASE/Excerpta Medica
• EMCare
• Scopus

Médecine et Hygiène éditée aussi
le site de santé grand public:
www.planetesante.ch

Yvonne Gilli: «nous nous opposerons au budget global, si nécessaire en lançant un référendum»

INTERVIEW PAR MICHAËL BALAVOINE ET BERTRAND KIEFER



YVONNE GILLI

Présidente de la FMH
Médecin généraliste avec spécialisation en
médecines complémentaires

Première femme présidente de la FMH, Yvonne Gilli arrive à la tête de la fédération au moment où les sujets chauds s'accumulent. Budget global, numérisation, fin de l'obligation de contracter: comment la généraliste saint-galloise, ancienne conseillère nationale verte, va-t-elle empoigner ces différents dossiers? Quelle marque veut-elle imprimer à la FMH? Voici les réponses qu'elle a données par écrit aux questions de la *Revue Médicale Suisse*.

Vous êtes la première femme présidente de la FMH.

Cette question du genre est-elle importante pour vous?

Oui, elle l'est. Et je suis très heureuse de voir qu'il est enfin possible, en 2020, qu'une femme soit élue à la tête de la FMH. Cela fait des années que les femmes sont majoritaires dans les facultés de médecine. Et des années qu'elles sont minoritaires dans les positions de cadre, y compris en médecine. Dans ce sens-là, oui, j'estime qu'il était important qu'une femme soit élue à la présidence de l'organisation, même si je suis résolument d'avis qu'en médecine aussi, ce n'est qu'ensemble, hommes et femmes réunis, que nous pourrions mener les réformes importantes qui nous attendent.

La médecine se féminise. Les femmes sont-elles pour autant assez représentées dans les instances de décision de la médecine et dans la hiérarchie hospitalière?

Difficile à ce propos de faire l'impasse sur la question du fameux «plafond de verre». Les femmes sont fortement sous-représentées aux postes de cadre, tout particulièrement dans la hiérarchie hospitalière. Nombre de décisions en matière de carrière se font en même temps que celles touchant à la famille. Il subsiste beaucoup de problèmes structurels empêchant de concilier vie professionnelle et vie privée, et les jeunes hommes sont eux aussi nombreux à chercher un équilibre entre les deux. N'oublions pas par ailleurs tous les stéréotypes qui empêchent les femmes de parvenir aux postes de direction, qu'ils relèvent de la discrimination patente ou de comportements inhérents aux genres dans les situations de concurrence pour un poste de cadre.

Vous vous êtes beaucoup occupée d'eHealth ces dernières années. Les données et la digitalisation seront-elles au cœur de votre mandat?

La numérisation et l'eHealth sont appelées à révolutionner la pratique de la médecine. Si elles me tiennent bien évidemment à cœur et qu'elles seront parmi les thèmes phares de mon mandat de présidente, je laisserai la responsabilité de ce dossier à mon collègue nouvellement élu, Alexander Zimmer. La politique et la communication seront les deux domaines dont je m'occuperai au premier chef.

Le dossier électronique du patient (DEP) n'est-il qu'une chance pour les patients et les médecins? Quels sont les dangers? Mais surtout, comment voyez-vous la transformation de la médecine par les données?

La numérisation ouvre des perspectives prometteuses pour les patients comme pour les médecins. Le dossier électronique du patient, tel que le définit la législation, a pour fonction de conserver des documents importants relatifs aux patients, en donnant à ces derniers le choix des documents qu'ils entendent mettre à disposition des professionnels de la santé. Les médecins ne se basent pas sur le DEP pour leur travail, car il n'est pas conçu pour cela. Ils doivent pouvoir communiquer directement entre eux et saisir les données de manière structurée. Ils utilisent par ailleurs toujours plus d'outils numériques d'aide à la décision, autant de fonctions que la loi ne prévoit pas pour le DEP. La transformation numérique est appelée à changer en profondeur l'exercice de la médecine et l'utilisation des outils numériques sera bientôt une condition nécessaire au maintien d'une prise en charge de qualité.

Avec d'autres, la FMH a lancé une communauté propre pour le dossier électronique (DEP AD). Le projet peine à décoller. D'une manière générale, quel genre d'incitatifs manque pour que les médecins adoptent ce dossier électronique?

Les fonds publics destinés à la numérisation doivent être fortement augmentés. Aucun autre pays dit «avancé» n'a offert aussi peu de soutien à la numérisation que la Suisse, et le retard accumulé est sensible. Il concerne toutefois plutôt la mise en place des conditions-cadres nécessaires, qui est du ressort de l'État: protection et sécurité des données, interopérabilité, définition de standards nationaux, identité électronique pour les patients et pour les professionnels de la santé. Le dossier électronique du patient tel que défini par la législation est un produit spécifique qui, pour convaincre les médecins comme les patients, devra apporter une utilité concrète.

Le corps médical a effectivement mis sur pied une communauté

**LES FEMMES
SONT FORTEMENT
SOUS-
REPRÉSENTÉES
AUX POSTES DE
CADRE**

au sens de la LDEP (Loi fédérale sur le dossier électronique du patient), dans le but explicite de mettre en évidence cette utilité et de fournir aux professionnels de la santé divers outils numériques comme un système d'ordonnances électroniques ou des plans de médication. Le patient bénéficie ainsi de traitements plus sûrs et de meilleure qualité.

Vous êtes médecin généraliste mais aussi homéopathe et spécialiste en médecine chinoise. Et vous avez été infirmière... Le futur de la médecine est-il à l'intégration des différents courants thérapeutiques?

Cela fait plusieurs années que cette tendance se maintient. Un tiers environ des patients sont en demande de médecines complémentaires. Et avec l'arrivée du Covid-19, l'intérêt pour ces approches a encore très fortement progressé. Il est d'autant plus important que l'on mette en place des filières solides, basées sur les données scientifiques, et que l'on renforce la recherche universitaire. C'est là une condition nécessaire à une collaboration accrue entre les disciplines, dotées chacune de perspectives et de limitations qui lui sont propres.

La collaboration interprofessionnelle est elle aussi toujours plus importante et plus intense. C'est ce que montre la multiplication des cheffes infirmières dotées d'une formation académique et de spécialisations poussées, et qui exigent plus d'autonomie dans leur pratique professionnelle.

Quel rôle voyez-vous pour le médecin dans cet avenir interprofessionnel?

De par les différents rôles que j'ai tenus au cours de ma carrière, je suis à même d'observer les évolutions selon plusieurs perspectives à la fois, et je connais les codes de socialisation des divers métiers de la santé. En tant que présidente, j'estime qu'il est important d'instaurer des conditions-cadres favorisant la collaboration interprofessionnelle, parmi celles-ci, la délimitation claire des compétences et des domaines de responsabilité propres à chacun des métiers de la santé.

Dans votre parcours, vous avez aussi été conseillère nationale verte. Qu'est-ce que les médecins peuvent faire pour rendre leur pratique durable?

La possibilité d'organiser tant sa vie privée que professionnelle selon les principes de la durabilité revêt une importance croissante, mais elle est toujours plus perçue comme une évidence. C'est un enjeu important non seulement pour les médecins, mais pour l'entier de la société, dont le corps médical fait partie. Pour ce qui est des compétences, il faut que nous élargissions notre manière d'appréhender la santé, par exemple selon la vision proposée dans le modèle de Meikirch.^a

Est-ce important d'introduire les questions climatiques et écologiques dans la clinique?

Oui, et pas seulement du point de vue de l'écologie mais de celui de l'économie aussi. Lorsqu'on dote un centre hospitalier d'une bonne enveloppe thermique, les ressources ainsi libérées peuvent être investies dans la qualité des soins.

Votre passé de conseillère nationale vous sera aussi certainement utile au vu des combats qui s'annoncent. La pro-

céduce de consultation concernant le deuxième paquet de mesures du Conseil fédéral vient de se conclure. La FMH s'est opposée au plafonnement des coûts et à l'obligation d'une instance de premier recours. Comment voyez-vous la suite?

Durant mon mandat de conseillère nationale, nombre de mes collègues avaient conscience qu'il fallait créer des conditions-cadres de nature à améliorer la qualité de la prise en charge médicale, et ainsi influencer sur les coûts de manière indirecte. La prévention des erreurs de traitement, des doublons dans les investigations médicales et des antibiorésistances, pour ne citer que trois pistes à suivre, permettrait à elle seule d'économiser des millions de francs. Cette conscience s'est depuis étioyée chez les parlementaires, qui ne pensent plus qu'en termes de mesures d'économie, sans bien saisir toute la complexité de la prise en charge médicale. Or, un pilotage des coûts qui ne tiendrait pas compte des spécificités du domaine risque de nous coûter très cher, et de faire le lit d'une médecine à deux vitesses. Il faut que nous parvenions à remettre la qualité de la prise en charge au centre du débat politique, et à proposer des modèles de financement qui éliminent les incitatifs négatifs. Je pense notamment au financement unifié des soins stationnaires et ambulatoires, ou à l'autonomie tarifaire dans le secteur ambulatoire.

Quelle est la limite au-delà de laquelle la FMH lancera un référendum?

Nous nous opposerons dans tous les cas à un budget global et lancerons un référendum.

Les médecins sont souvent les perdants dans la politique fédérale. Comment changer cela?

Nous devons travailler sans relâche et avec détermination. Pas de manière rigide, mais avec habileté et passion, et toujours avec l'objectif commun d'offrir au patient la meilleure prise en charge possible. Nous devons donner à l'extérieur une image unie des médecins suisses, alors même qu'en tant qu'organisation faîtière, il nous faut tenir compte de sensibilités et de besoins très différents en notre sein. Notre toute première priorité doit être de défendre les intérêts des patients et d'élaborer des solutions qui conviennent les politiques. En Suisse, cela veut dire trouver des alliés sur l'entier du spectre politique et dans toutes les branches d'activité en rapport avec notre secteur, et nous montrer prêts au compromis.

Le TARDOC est un autre grand projet de la FMH. A-t-il une chance d'aboutir?

Le corps médical en a apporté la preuve, en collaboration avec la majorité des assureurs, en soumettant le projet au Conseil fédéral pour approbation. J'ai le plus grand respect pour le travail accompli par mes consœurs et confrères de toutes les spécialités. Il manque toutefois encore la volonté du conseiller fédéral Alain Berset de reconnaître cet accomplissement. Mais tout vient à point à qui sait attendre.

On a parfois l'impression que le corps médical réagit plutôt qu'il n'agit et propose. Si vous aviez une baguette magique, que changeriez-vous dans le système de santé?

Je placerais des professionnels de la santé hautement qualifiés aux postes-clés de l'Office fédéral de la santé publique, sur le modèle de l'Office fédéral de l'agriculture, dont les postes de cadres sont occupés par des agronomes, avec le succès que l'on sait.

**AUCUN AUTRE
PAYS DIT
«AVANCÉ»
N'A OFFERT
AUSSI PEU DE
SOUTIEN À LA
NUMÉRISATION
QUE LA SUISSE**

^a <https://meikirch-modell.ch>

Résumés

Rev Med Suisse 2021; 17:10-2

Addictions

D. Zullino, J.-B. Daeppen, F. Seragnoli,
T. Favrod Coune, G. Thorens, O. Simon
et A. Kuntz

L Le développement de la recherche, de la pratique clinique et de la prévention en addictologie est davantage influencé par les circonstances sociopolitiques que dans de nombreuses autres disciplines. La recherche sur les psychédéliques a ainsi longtemps été entravée par une politique prohibitive mais a été relancée récemment grâce à l'assouplissement de ces positions politiques. La prescription importante du baclofène pour traiter l'addiction à l'alcool est principalement la conséquence d'un soutien populaire et n'est jusqu'à présent pas clairement appuyée par la recherche spécifique. Le but de la nouvelle loi sur les jeux d'argent était d'harmoniser les dispositifs de régulation concernant les loteries et paris d'une part et les jeux de casinos d'autre part, tout en ouvrant le marché des jeux en ligne.

Rev Med Suisse 2021; 17: 24-8

Prise en charge des personnes avec incongruence de genre: le point de vue de l'endocrinologue

M. Mavromati

L es soins médicaux offerts aux personnes avec incongruence de genre méritent d'être optimisés. La nouvelle Classification internationale des maladies, 11^e version, de l'OMS, présentée cette année, classe l'incongruence de genre parmi les «conditions liées à la santé sexuelle», et non plus dans les «troubles mentaux et du comportement». Sur le plan endocrinien, les traitements hormonaux d'affirmation de genre permettent d'induire des changements physiques correspondant à l'identité du genre, mais des études d'efficacité et sécurité de meilleure qualité et au long cours sont nécessaires. La prise en charge de cette population par une équipe spécialisée et multidisciplinaire et l'amélioration de la formation du corps médical sont des mesures indispensables pour le futur.

Rev Med Suisse 2021; 17: 13-7

Allergologie-immunologie

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux: quelle est la place des anticorps monoclonaux en 2020?

A. Clottu, A. Reinhard et D. Comte

L a rhinosinusite chronique avec polypes nasaux constitue une forme sévère de rhinosinusite chronique qui a un impact significatif sur la qualité de vie des personnes affectées. La rhinoscopie aide à poser le diagnostic, et la prise en charge initiale repose sur les corticostéroïdes intranasaux avec parfois de courtes cures de corticostéroïdes per os (1 à 3 semaines). En cas d'échec du traitement médicamenteux bien conduit, la chirurgie est envisagée. Lors de récurrence après chirurgie ou en présence d'un asthme difficile à contrôler, les médicaments biologiques constituent une alternative intéressante. Ceux-ci comprennent notamment le dupilumab, le mépolizumab, le benralizumab et l'omalizumab. Le choix de la molécule sera dicté par le contexte individuel du patient, en fonction de la présence d'une dermatite atopique, d'une éosinophilie ou d'un asthme associé.

Rev Med Suisse 2021; 17: 29-32

Gastroentérologie et hépatologie

F. Artru, M. Fraga, S. Godat, A. M. Schoepfer
et D. Moradpour

L' année 2020 a été marquée par la pandémie de Covid-19. Un certain nombre d'enseignements de cette pandémie ont pu être tirés également en gastroentérologie et en hépatologie. D'autre part, des progrès importants ont aussi été réalisés en dehors du Covid-19, dont une sélection est présentée dans cet article.

Rev Med Suisse 2021; 17: 20-3

Angiologie-hémostase

Vers de nouvelles indications des anticoagulants oraux directs

P. Fontana, H. Robert-Ebadi et M. Righini

L es anticoagulants oraux directs (ACOD) font actuellement partie des médicaments couramment prescrits en pratique clinique dans les indications telles que la fibrillation atriale, la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique majeure, le traitement de la thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire et la prévention de la récurrence de MTEV au long cours. Se sont récemment rajoutées de nouvelles situations cliniques dans lesquelles les ACOD ont fait la preuve de leur efficacité, telles que la thrombopénie induite par l'héparine, le traitement de la MTEV liée au cancer et la prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les patients avec maladie athéromateuse. Cet article a pour but de présenter les données récentes sur lesquelles sont basées ces nouvelles indications.

Rev Med Suisse 2021; 17: 33-7

Gériatrie

D. Germann, C. Cochet, Y. Apostolova,
L. Fratangelo, M. Gagliano, S. Nguyen
et C. Büla

P lusieurs études publiées en 2020 ont relancé le débat concernant la prescription de statines chez certaines personnes âgées et très âgées. Malgré l'enthousiasme concernant les inhibiteurs du SGLT2, la prudence reste de mise chez les patients diabétiques âgés vulnérables et, surtout dépendants, peu ou pas représentés dans les études. La prise nocturne d'un traitement anti-hypertenseur semble plus efficace que diurne, mais attention à la prescription en cascade d'un diurétique de l'anse lorsqu'un traitement anticalcique est initié. La place des biomarqueurs, y compris plasmatiques, dans la stratégie diagnostique se renforce. Si les études de prévention des chutes ont montré des résultats variables, l'approche interventionnelle multimodale reste la référence.

Rev Med Suisse 2021; 17: 38-41

Gynécologie-obstétrique**Aide à l'arrêt du tabac en période périnatale: pourquoi et comment?**

C. Nunno Paillard, C. Godard, C. Wahl, B. Martinez de Tejada et J.-P. Humair

Le tabagisme en Suisse, et particulièrement chez la femme enceinte, est un problème majeur de santé publique. Les problèmes de santé que rencontrent les femmes enceintes et leurs fœtus nécessitent une prise en soins spécifique pour le soutien à l'abstinence tabagique. Une consultation spécifique d'aide au sevrage tabagique durant la grossesse a été créée en mai 2019 à la maternité des HUG, avec le soutien de la Fondation privée des HUG et de Carrefour addictionS/Centre d'information pour la prévention du tabagisme de Genève. La création d'un réseau d'aide par les professionnels formés en tabacologie de base constitue une étape importante pour soutenir les femmes durant le sevrage tabagique.

Rev Med Suisse 2021; 17: 54-8

Néphrologie

P. Saudan, S. de Seigneux et F. Haidar

L'efficacité des gliflozines est également reconnue dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et des néphropathies non diabétiques. Le tolvaptan est maintenant reconnu en Suisse pour le traitement de l'hyponatrémie. Une stratégie de mise en dialyse plus attentiste dans l'insuffisance rénale aiguë est définitivement confirmée. En hémodialyse, quelques progrès sont obtenus dans la prise en charge des dysfonctions d'accès vasculaires et du prurit urémique. Un traitement conservateur d'emblée est préconisé pour une coronaropathie stable également chez les patients en insuffisance rénale terminale. En transplantation rénale, l'emploi d'une immunothérapie cellulaire permettrait de diminuer ou même d'arrêter l'immunosuppression. La perte du greffon peut être évaluée avec un nouveau score prédictif combinant plusieurs marqueurs.

Rev Med Suisse 2021; 17: 42-9

Maladies infectieuses

A. Nguyen, K. Posfay-Barbe, G. Blanchard-Rohner, H. Buvelot, C. Eberhardt, B. Huttner, F. Negro, T.-T. Pham, M. Schibler, P. Vetter, N. Wagner, M.-C. Zanella et A. Huttner

Que dire des nouveautés en maladies infectieuses en 2020? L'année a été marquée évidemment par la pandémie du Covid-19, motivant une revue dans cet article, des connaissances actuelles sur le SARS-CoV-2 et de sa prise en charge. Les résultats du projet suisse PIRATE ont montré une non-infériorité pour les bactériémies Gram négatif entre une antibiothérapie de 7 jours ou guidée par la CRP face à une durée de 14 jours. Une étude mongolienne n'a pas permis de montrer le bénéfice d'une substitution en vitamine D chez les enfants sur l'incidence de la tuberculose. Le baloxavir, un nouvel antiviral contre la grippe, a été approuvé par Swissmedic. Et enfin, des nouvelles recommandations américaines sur le monitoring thérapeutique de la vancomycine et sur le dépistage universel de l'hépatite C ont été publiées.

Rev Med Suisse 2021; 17: 59-62

Nutrition-obésité**Jeûne intermittent: une solution pour les maladies métaboliques?**

T.-H. Collet et Z. Pataky

Le traitement de l'obésité repose sur la modification des habitudes et du comportement alimentaire, ainsi que la mise en place d'une activité physique régulière. Les médicaments (orlistat, liraglutide) et la chirurgie bariatrique peuvent être envisagés, mais nécessitent une indication claire et un suivi clinique rapproché. La recherche en chronobiologie explore les bénéfices métaboliques du jeûne intermittent, qui restreint l'alimentation et les boissons caloriques à certaines heures du cycle de 24 heures, ou à certains jours de la semaine ou du mois, pour réinstaurer l'alternance entre anabolisme et catabolisme. Toutefois, les études jusqu'à présent sont limitées par la taille de l'échantillon et la durée du suivi. Il est donc trop tôt pour proposer le jeûne intermittent à tous les patients avec des maladies métaboliques.

Rev Med Suisse 2021; 17:50-3

Médecine d'urgence

J.-L. Chevallier, R. Rojas Lazo, B. Gartner, S. Garcin, C. A. Fehlmann et V. Darioli

2020

a vu naître plusieurs études pertinentes en médecine d'urgences, dont voici une sélection: 1) un traitement conservateur dans les pneumothorax spontanés primaires peut être proposé; 2) l'acide tranexamique n'apporte pas de bénéfice dans l'hémorragie digestive; 3) le Canadian Syncope Risk Score est validé pour la stratification du risque des patients syncopaux; 4) l'administration précoce d'acide tranexamique n'a pas d'effet significatif sur le pronostic neurologique des patients avec un traumatisme crânio-cérébral modéré à sévère; 5) la notion de fragilité semble être prédictive de la mortalité en cas d'arrêt cardiaque intrahospitalier chez les patients âgés et 6) une stratégie de cardioversion médicamenteuse suivie d'une cardioversion électrique est aussi efficace qu'une cardioversion électrique d'emblée dans la fibrillation auriculaire aux urgences.

Rev Med Suisse 2021; 17: 63-7

Ostéoporose**Nouvelle molécule, nouvelles directives**

M.-J. Bégin, B. Uebelhart, E. Biver et S. Ferrari

Les nouvelles directives de l'Association suisse contre l'ostéoporose proposent deux nouvelles catégories dans la stratification du risque fracturaire et du traitement: très haut risque (FRAX $\geq 20\%$ au-dessus du seuil d'intervention pour l'âge) et risque imminent (fracture ostéoporotique majeure au cours des 2 dernières années). Chez ces patient-e-s, les thérapies parentérales sont indiquées en première intention. Parmi celles-ci, le romosozumab est maintenant disponible en Suisse et est indiqué pour 1 an en l'absence de contre-indication cardiovasculaire, suivi d'un antirésorptif. Concernant le dénosumab, plusieurs études ont démontré que la perte osseuse à l'arrêt peut être, au moins partiellement, prévenue par l'acide zolédronique. Finalement, le score-T atteint sous thérapie pourrait être un indicateur clinique de l'effet antifracturaire.

Pédiatrie

Dépistage des nouveau-nés en Suisse pour les déficiences sévères à lymphocytes T et B

A. Fouriki, C. Schnider, K. Theodoropoulou, J. Pachlopnik, M. Hofer et F. Candotti

Le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) fait partie des formes sévères d'immunodéficience primaire (IDP) avec un tableau clinique fatal sans traitement précoce et définitif, comme la transplantation des cellules souches hématopoïétiques. Une prise en charge adéquate dès les premiers jours de vie va permettre d'améliorer le devenir des patients avec DICS. L'amélioration de la prise en charge est devenue possible grâce au dépistage néonatal basé sur la mesure des cercles d'excision des récepteurs des cellules T. Ce test a été introduit en Suisse dans une phase pilote à partir de janvier 2019, avec un dépistage supplémentaire via le dosage des cercles d'excision des recombinaisons Kappa, qui permet d'identifier des formes graves d'IDP se manifestant surtout par une lymphopénie B profonde.

Rev Med Suisse 2021; 17: 90-4

Urologie

V. Fenner, F. Schoofs, D. Benamran et C. Iselin

Les progrès urologiques de cette dernière année restent, comme l'année précédente, sous le sceau des rapides avancées technologiques, notamment celles du laser et de la robotique. Cette dernière va contribuer à faire évoluer la chirurgie ambulatoire, notamment pour certaines interventions et sous-populations de malades porteurs d'un cancer du rein ou de la prostate. Elle est également en train d'exercer une nouvelle percée dans le domaine de l'incontinence féminine, en ce qui concerne la mise en place du sphincter urétral artificiel. Enfin, un nouveau laser est sur le point d'offrir sa polyvalence en termes de chirurgie endoscopique lithiasique ainsi que celle de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Face à cette pression technologique, il faut rigoureusement valider à court et moyen termes les véritables avantages espérés.

Pharmacovigilance

P. Ekobena, A. Ivanyuk et F. Livio

Les principales actualités de pharmacovigilance 2020 sont passées en revue. Remdésivir et Covid-19: moins efficace qu'attendu mais assez sûr. Hydroxychloroquine et Covid-19: absence d'efficacité et risque d'arythmies. Orage cytokinique et Covid-19: impact possible sur les paramètres pharmacocinétiques. Inhibiteurs du VEGF: risque d'anévrisme artériel et de dissection. Tofacitinib: risque d'événements thromboemboliques. Ondansétron au 1^{er} trimestre de grossesse: risque controversé de fentes palatines. Fingolimod: contre-indiqué dans la grossesse pour possible risque malformatif. Ranitidine: retrait du marché mondial pour contamination par des nitrosamines. Ulipristal et fibromyomes utérins: retrait du marché pour risque d'atteinte hépatique grave. Mébutate d'ingénol: retrait du marché pour risque paradoxal de cancers cutanés.

Rev Med Suisse 2021; 17: 95-101

VIH/sida

VIH au temps du Covid-19: rencontre de deux pandémies

O. Nawej Tshikung, H. Buvelot, A. Calmy et M. Cavassini

La pandémie de Covid-19 est le sujet d'actualité mondial tant par son ampleur que par ses immenses conséquences. Du point de vue médical, plusieurs facteurs de risque de développer une maladie sévère ont été établis dans la littérature, et l'immunosuppression en fait partie. Concernant les personnes vivant avec le VIH, plusieurs questions se sont posées: sont-elles plus vulnérables à l'acquisition de SARS-CoV-2, ou à une maladie Covid-19 sévère? Ou au contraire sont-elles protégées par les anti-rétroviraux? Cet article aborde ces deux pandémies et recherche des similitudes et des différences en termes de traitement, de guérison, de prévention et de recherche clinique. Nous décrivons brièvement quelques-uns des traitements antirétroviraux les plus innovants.

Psychiatrie

Y. Khazaal, J. Elowe, P. Kloucek, M. Preisig, M. Tadri, C. Vandeley, F. Vandenberghe, H. Verloo, T. Ros et A. von Gunten

La pandémie de Covid-19 bouleverse la psychiatrie par ses conséquences sociales et par de possibles séquelles psychiatriques. La crise actuelle révèle l'accessibilité de technologies digitales telles que la télépsychiatrie. Des technologies comme la réalité virtuelle, l'actigraphie, la psychiatrie computationnelle combinées aux données cliniques et aux neurosciences révèlent une importante variabilité neurocomportementale même au sein d'une catégorie diagnostique donnée, invitant à une plus grande précision des traitements comme suggéré par les recherches en neurofeedback. La place de l'eskétamine intranasale dans la panoplie thérapeutique médicamenteuse de la dépression résistante doit encore être définie.

Addictions

Pr DANIELE ZULLINO^a, Pr JEAN-BERNARD DAEPPEN^b, Dr FEDERICO SERAGNOLI^a,
Dr THIERRY FAVROD COUNE^c, Dr GABRIEL THORENS^a, Dr OLIVIER SIMON^d et Dr ANDRÉ KUNTZ^e

Rev Med Suisse 2021; 17: 10-2

Le développement de la recherche, de la pratique clinique et de la prévention en addictologie est davantage influencé par les circonstances sociopolitiques que dans de nombreuses autres disciplines. La recherche sur les psychédéliques a ainsi longtemps été entravée par une politique prohibitive mais a été relancée récemment grâce à l'assouplissement de ces positions politiques. La prescription importante du baclofène pour traiter l'addiction à l'alcool est principalement la conséquence d'un soutien populaire et n'est jusqu'à présent pas clairement appuyée par la recherche spécifique. Le but de la nouvelle loi sur les jeux d'argent était d'harmoniser les dispositifs de régulation concernant les loteries et paris d'une part et les jeux de casinos d'autre part, tout en ouvrant le marché des jeux en ligne.

What's new in addiction medicine

The development of research, clinical practice and prevention in addiction medicine is, compared to other disciplines, more influenced by socio-political factors. Research on psychedelics has thus long been hampered by prohibitive policy but has recently been revived thanks to the relaxation of these political positions. The extensive prescription of baclofen for alcohol addiction is mainly the consequence of popular support and has so far not been clearly supported by specific research. The aim of the new Gambling Act was to harmonize the regulatory provisions for lotteries and betting on the one hand and casino gambling on the other, while at the same time opening up the market for online gambling.

INTRODUCTION

La médecine des addictions a toujours été fortement imbriquée dans la politique et a été plus exposée à l'attention du public que la plupart des autres disciplines médicales. Cela s'applique au cadre juridique ainsi qu'à l'orientation de la recherche clinique. Dans certaines circonstances, cela peut constituer un obstacle à la réalisation d'une médecine fondée sur des preuves en empêchant certaines recherches ou en favorisant certains traitements en dépit de données scientifiques incertaines, pour ainsi dire par la volonté du peuple. Étant donné que les comportements addictifs sont toujours aussi des comportements de consommation, de nombreux intérêts économiques peuvent interférer avec les actions

préventives et thérapeutiques. Ce constat peut être fait tout autant dans les domaines de la recherche sur les substances psychédéliques, du débat sur l'efficacité du baclofène et de la nouvelle loi sur les jeux d'argent.

SUBSTANCES PSYCHÉDÉLIQUES DANS LE TRAITEMENT DES ADDICTIONS

F. Seragnoli et D. Zullino

Alors qu'il n'y a pratiquement pas eu d'essai thérapeutique en addictologie avec les psychédéliques tels que le LSD ou la psilocybine durant plus de 30 ans, on assiste récemment à un regain d'intérêt pour cette classe de molécules. Bien que les études cliniques réalisées principalement durant les années 60 avaient donné des résultats prometteurs, la prudence s'impose dans l'interprétation de leurs résultats en raison de diverses limitations méthodologiques.¹ La recherche dans le domaine de l'addictologie a été relancée ces dernières années et de nouvelles données préliminaires prometteuses sont actuellement disponibles.

Dans une étude ouverte publiée par Bogenschutz et coll.,² dix patients atteints de troubles liés à l'usage d'alcool ont bénéficié, en plus d'interventions motivationnelles, de deux séances de traitement par psilocybine. La consommation d'alcool (jours de consommation, jours de forte consommation) a diminué de manière significative immédiatement après les séances psychédéliques, un effet qui s'est maintenu pendant les 36 semaines de suivi et qui était fortement corrélé à l'intensité des effets psychédéliques.

Dans une étude rapportée par Johnson et coll.,³ 15 fumeurs ont suivi un programme de 15 semaines de thérapie cognitivo-comportementale combiné à 2 à 3 séances de traitement par psilocybine. À 6 mois, 80% étaient non fumeurs (confirmation par la mesure du monoxyde de carbone (CO) respiratoire et de la cotinine urinaire) et à 12 mois 67% l'étaient toujours.⁴ L'intensité des expériences psychédéliques était significativement corrélée à l'arrêt du tabac.⁵ Trente mois après les premières séances de psilocybine, les participants de l'étude de Johnson et coll. ont déclaré avoir acquis une connaissance approfondie non seulement de leur identité personnelle, mais aussi des raisons de fumer.⁶ Ils ont en outre souligné que le contenu des expériences psychédéliques éclipait tout symptôme de sevrage à court terme.

L'intérêt de la psilocybine dans l'arrêt du tabac a par ailleurs été confirmé par une enquête rétrospective en ligne.⁷ Parmi les participants, 38% ont cessé de fumer suite à une prise de psilocybine. Les changements de priorités/valeurs de vie ont été indiqués principalement par les participants comme un facteur expliquant le succès thérapeutique.

^aService d'addictologie, HUG, Grand Pré 70, 1202 Genève, ^bService de médecine des addictions, CHUV, 1011 Lausanne, ^cService de médecine de premier recours, HUG, 1211 Genève 14, ^dCentre du jeu excessif, Service de médecine des addictions, CHUV, 1011 Lausanne, ^eCentre cantonal d'addictologie, Réseau fribourgeois de santé mentale, Route de Morat 8, 1700 Fribourg
daniele.zullino@hcuge.ch | jean-bernard.daeppen@chuv.ch
federico.seragnoli@unil.ch | thierry.favrod-coune@hcuge.ch
gabriel.thorens@hcuge.ch | olivier.simon@chuv.ch | andre.kuntz@rfsm.ch

Divers mécanismes d'action potentiels ont été proposés comme contribuant à l'intérêt thérapeutique des psychédéliques: des changements de connectivité entre régions cérébrales, notamment pour ce qui concerne le réseau en mode par défaut, une augmentation de l'activité neuroplastique ou l'expérience d'états cognitifs et émotionnels alternatifs qui faciliteraient le recadrage de schémas cognitifs.⁸

L'intérêt croissant dans les traitements par psychédéliques en addictologie est finalement illustré par les études actuellement enregistrées sur le site clinicaltrials.gov qui liste pour la psilocybine 4 études concernant le traitement de patients avec problèmes d'alcool, une étude concernant les opiacés et une étude concernant la cocaïne.

BACLOFÈNE ET ALCOOL: ÉTAT DES LIEUX

G. Thorens et T. Favrod Coune

Historiquement, le baclofène a été mis sur le devant de la scène par le cardiologue français Olivier Ameisen dans un livre⁹ basé sur sa propre expérience et décrivant un effet «miraculeux» de ce médicament (une indifférence vis-à-vis de l'alcool), toutefois très fortement dosé (200 à 300 mg/jour). Le baclofène a depuis été sujet de controverse. Si les premières études cliniques essentiellement ouvertes avaient contribué à alimenter l'engouement en France pour cette molécule dans le traitement de l'addiction à l'alcool, sa large médiatisation a entraîné plusieurs études randomisées contrôlées. Deux méta-analyses publiées en 2018^{10,11} ont ainsi pu inclure chacune 12 essais randomisés et contrôlés (ERC). Les résultats sont mitigés puisque seul un effet concret (nombre de sujets à traiter de 8) sur le pourcentage de patients abstinents a été mis en évidence dans la première mais pas dans la seconde. En outre, aucun effet sur les résultats les plus fréquemment mesurés dans ce type d'étude, comme la consommation totale, les jours d'alcoolisation excessive, les jours d'abstinence totaux et le craving (besoin irrésistible de consommer) n'a pu être constaté.

L'hétérogénéité des protocoles et le manque de puissance de certaines études ne permettent donc pas de conclure de manière définitive. Des questions restent ouvertes, notamment sur le dosage, variant de 30 à 300 mg (pas d'effets doses-dépendants marqués constatés) et sur les autres facteurs influençant les résultats: l'effet placebo et le soutien psychosocial. Les auteurs des méta-analyses soulignent que le baclofène pourrait avoir un intérêt plus marqué dans certaines sous-populations (troubles hépatiques par exemple).

Depuis lors, les résultats très attendus de l'étude Bacloville (qui devait inclure des doses progressives) ont été publiés, avec des résultats mitigés au vu d'importantes réserves sur la méthodologie¹² et la mise en évidence d'effets secondaires limitant l'utilisation aux hautes doses prétendument être efficaces.

Les études randomisées contrôlées n'ont donc malheureusement pas permis de confirmer l'efficacité espérée du baclofène et ont mis en évidence un risque important d'effets indésirables (vertiges, somnolence, sécheresse buccale, paresthésies, douleurs musculaires et dépression). N'excluant pas pourtant un effet dans certains groupes de patients.

JEUX D'ARGENT: PRÉVENTION INDIQUÉE LORS DES LEVÉES D'EXCLUSION

O. Simon et A. Kuntz

Le 1^{er} janvier 2019 est entrée en vigueur la nouvelle loi sur les jeux d'argent (LJAr) et son ordonnance d'application (OJAr), dont une des principales nouveautés concerne l'obligation, pour être réintégré après s'être fait exclure des jeux, de consulter «un spécialiste ou un service spécialisé, désigné par le canton» (art. 81, al. 3 LJAr).

Le but de la nouvelle loi est d'harmoniser les dispositifs de régulation concernant les loteries et paris d'une part, et les jeux de casinos d'autre part, tout en ouvrant le marché des jeux en ligne.¹³ Pour la protection des personnes joueuses, la LJAr reprend essentiellement les dispositions préexistantes, notamment un financement de la prévention par une taxe assise sur le revenu des loteries, ainsi que l'obligation pour les opérateurs de détecter et exclure les personnes jouant au-delà de leurs moyens.¹⁴ Dans l'ensemble, la prévention apparaît très en retrait, les intérêts économiques ayant largement primé sur l'objectif de réduire la charge des problèmes.¹⁵

Consultations préalables aux levées d'exclusion

La notion de «spécialiste ou service spécialisé» n'étant pas plus précisément définie, les cantons étaient très libres de l'interpréter. Dans les faits, ils se sont appuyés sur les pratiques antérieures développées en marge de l'ancienne loi sur les casinos pour la mise en œuvre des obligations en matière de protection des joueurs.

La nouvelle procédure de levée comporte ainsi deux variantes principales, selon les cantons:

1. *Le «spécialiste» nommé par le canton intervient comme «expert» et délivre un préavis:* l'«expert» évalue notamment les moyens financiers et la présence ou non d'un jeu excessif. Les frais sont le plus souvent à charge de l'opérateur (casino, loterie, etc.), ou plus rarement, du canton. La personne évaluée accepte le principe que le préavis soit communiqué à l'opérateur. Ce statut d'expert est en principe incompatible avec l'intervention comme thérapeute et si des soins apparaissent nécessaires, la personne est orientée.
2. *Le «spécialiste» nommé par le canton intervient comme «thérapeute» et ne délivre pas de préavis:* le «thérapeute» réalise une intervention de prévention indiquée, inspirée du modèle de l'intervention brève. La vérification des moyens financiers est effectuée par le casino. La personne est informée qu'elle bénéficie du secret médical vis-à-vis de l'opérateur. Elle reçoit une attestation à faire valoir qui ne donne aucune indication autre hormis le fait que l'intervention a été réalisée. Par la suite, d'autres consultations sont possibles afin de faciliter l'accès aux soins. Les cantons de Fribourg et Vaud ont opté pour cette seconde approche.

Selon la LJAr, qu'il y ait préavis ou non, la décision finale de levée de l'exclusion appartient à l'opérateur seul, avec l'aide de son service social interne.

Si la mise sur pied de ces nouvelles procédures a suscité des débats, les premiers retours qualitatifs montrent que les deux variantes sont bien acceptées des parties prenantes. Pour la

majorité des personnes rencontrées, il s'agit du premier contact avec des professionnels de la santé mentale et des addictions. Une évaluation plus complète de ces nouveaux dispositifs est attendue d'ici 1 à 2 ans.

CONCLUSION

Le développement de la recherche, de la pratique clinique et de la prévention dans le domaine de l'addictologie est davantage influencé par les circonstances sociopolitiques que dans de nombreuses autres disciplines médicales. Certaines avancées et échecs dans la recherche sont ainsi à évaluer en tenant compte de cette spécificité.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les données préliminaires soutiennent l'hypothèse de l'efficacité des thérapies psychédéliques par psilocybine comme traitement des troubles addictifs
- Les méta-analyses disponibles ne soutiennent pas de manière univoque l'usage du baclofène comme traitement des troubles d'utilisation d'alcool
- La nouvelle loi sur les jeux d'argent (LJar) prévoit deux types de consultations préalables aux levées d'exclusion: 1) le spécialiste intervient comme expert et délivre un préavis et 2) le spécialiste intervient comme thérapeute et ne délivre pas de préavis

- 1 **Ljuslin M, Schaller A. Réémergence de la médecine psychédélique. *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy* 2017;168:61-72.
- 2 Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 2015;29:289-99.
- 3 Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 2014;28:983-92.
- 4 Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43:55-60.
- 5 *Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Johnson MW. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 2014;7:157-64.
- 6 Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, Johnson MW. Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *J Psychopharmacol* 2018;32:756-69.
- 7 Johnson MW, Garcia-Romeu A, Johnson PS, Griffiths RR. An online survey of tobacco smoking cessation associated with naturalistic psychedelic use. *J Psychopharmacol* 2017;31:841-50.
- 8 Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L et al. Neural correlates of the LSD experience

- revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:4853-8.
- 9 Ameisen O. Le dernier verre. Paris: Denoël; 2008.
 - 10 **Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction* 2018;113:1396-406.
 - 11 **Minozzi S, Saulle R, Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD012557.
 - 12 Rigal L, Sidorkiewicz S, Tréluyer JM et al. Titrated baclofen for high-risk alcohol consumption: a randomized placebo-controlled trial in out-patients with 1-year follow-up. *Addiction* 2020;115:1265-76.
 - 13 Confédération suisse. Rapport explicatif concernant l'avant-projet de loi sur les jeux d'argent. 2014.
 - 14 Billieux J, Achab S, Savary JF et al. Gambling and problem gambling in Switzerland. *Addiction* 2016;111:1677-83.
 - 15 **Simon O, Peduzzi F, Savary J-F, Jeannot E. Nouvelle loi suisse sur les jeux d'argent : incidences pour la prévention. *Alcoologie et Addictologie* 2020;42:39-50.

* à lire

** à lire absolument

Allergologie-immunologie

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux: quelle est la place des anticorps monoclonaux en 2020?

Dre AURÉLIE CLOTTU^a, Dr ANTOINE REINHARD^b et Dr DENIS COMTE^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 13-7

La rhinosinusite chronique avec polypes nasaux constitue une forme sévère de rhinosinusite chronique qui a un impact significatif sur la qualité de vie des personnes affectées. La rhinoscopie aide à poser le diagnostic et la prise en charge initiale repose sur les corticostéroïdes intranasaux avec parfois de courtes cures de corticostéroïdes per os (1 à 3 semaines). En cas d'échec du traitement médicamenteux bien conduit, la chirurgie est envisagée. Lors de récurrence après chirurgie ou en présence d'un asthme difficile à contrôler, les médicaments biologiques constituent une alternative intéressante. Ceux-ci comprennent notamment le dupilumab, le mepolizumab, le benralizumab et l'omalizumab. Le choix de la molécule sera dicté par le contexte individuel du patient, en fonction de la présence d'une dermatite atopique, d'une éosinophilie ou d'un asthme associé.

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: is there a place for monoclonal antibodies in 2020?

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a severe form of chronic rhinosinusitis, which has a strong negative impact on quality of life. Rhinoscopy is helpful for diagnosis, and initial management depends on intra-nasal corticosteroids and sometimes short-term oral corticosteroids (1 to 3 weeks). If well-conducted drug therapy fails, surgery is considered. In the event of post-surgery recurrence or in case of concomitant severe asthma, biologic therapies represent an interesting option. These drugs include dupilumab, mepolizumab, benralizumab and omalizumab. The choice of medication depends on the individual patient context, which includes the presence of atopic dermatitis, eosinophilia, or asthma.

INTRODUCTION

La rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) constitue une forme sévère de rhinosinusite chronique, caractérisée par des symptômes d'obstruction nasale, un écoulement postérieur/anterior, voire une hypo-/anosmie et des douleurs sinusiennes pendant 12 semaines ou plus, avec objectivation de polypes à la nasofibroskopie.¹ Bien que bénigne, la RSCaPN représente une cause importante de morbidité et d'altération de la qualité de vie.¹ Il est donc essentiel de poser le diagnostic adéquat et d'initier un traitement adapté. Après quelques rappels sur la présentation clinique et la physiopathologie

de la RSCaPN, cet article s'attache à préciser les innovations apparues ces dernières années concernant les nouveaux traitements biologiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La RSCaPN, entité essentiellement idiopathique, touche environ 4% de la population.^{1,2} Elle débute typiquement, mais pas exclusivement, entre 40 et 60 ans, touche 2 fois plus les hommes que les femmes³ et constitue 25 à 30% des cas de rhinosinusite chronique.¹ Une association avec l'asthme a été décrite chez 26 à 48% des patients avec RSCaPN,¹ qui peut, en cas d'intolérance aux inhibiteurs de la cyclooxygénase, réaliser la triade de Widal. Cette dernière est rapportée chez 16% des patients avec RSCaPN^{1,2} et constitue une entité spécifique qui ne sera pas détaillée dans cet article. Les patients souffrant de mucoviscidose ont également un risque plus élevé de présenter des polypes nasaux, avec dans certains cas la survenue de polypes dans l'enfance.⁴ La RSCaPN peut aussi s'associer à des tableaux plus complexes comme les vasculites (typiquement la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou anciennement syndrome de Churg et Strauss) ou la rhinosinusite allergique fongique. Elle est également décrite de manière plus fréquente chez les patients présentant une rhinoconjonctivite allergique préexistante.³

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique commence avec l'anamnèse qui révèle en général une obstruction nasale chronique, un écoulement antérieur ou postérieur, voire une hypo-/anosmie et des douleurs faciales, bien que ces dernières semblent davantage retrouvées lors de rhinosinusite chronique sans polype.¹ La rhinoscopie permet ensuite l'objectivation de polypes, typiquement bilatéraux, situés au niveau des sinus ethmoïdaux et maxillaires et débouchant en regard du méat moyen.¹ Un polype isolé ou une atteinte unilatérale doit faire suspecter une autre pathologie (ménincocele, tumeur bénigne ou maligne, rhinosinusite fongique) et être investigué par un CT-scan des sinus et parfois une IRM, examens qui peuvent aussi être requis en cas de non-réponse au traitement médicamenteux et/ou de planification d'une chirurgie.³

La sévérité de la polyposse est en principe décrite à l'aide d'un score (Polyp grading system ou score endoscopique nasal, **tableau 1**) qui permet de préciser le degré d'atteinte initiale

^aService d'immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHUV, 1011 Lausanne
aurelie.clottu@chuv.ch | antoine.reinhard@chuv.ch | denis.comte@chuv.ch

et le suivi de l'évolution de la maladie.⁵ En présence d'une anamnèse d'atopie et plus particulièrement chez les patients jeunes ou atteints d'asthme, un bilan allergologique comprenant des tests cutanés (prick tests) et des immunoglobulines E (IgE) spécifiques est indiqué.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes qui sous-tendent la pathogénie de la RSCaPN sont pour l'heure incomplètement élucidés. Différents facteurs sont évoqués, avec notamment une perturbation de la barrière épithéliale de la muqueuse nasale, par exemple par des infections répétées, ou un déséquilibre du microbiote nasal.^{1,6,7} L'épithélium rendu plus perméable, il existe une

exposition accrue du système immunitaire aux antigènes, avec pour pierre angulaire le recrutement de cellules T auxiliaires de type 2 (T Helper cell type 2 (Th2)) et des cellules lymphoïdes innées de type 2 (Type 2 Innate Lymphoid Cells (ILC2)) (figure 1). Ces cellules sécrètent les cytokines typiques de la réponse Th2 qui sont les interleukines (IL)-4, IL-5 et IL-13. Celles-ci permettent le recrutement d'éosinophiles, de basophiles et de mastocytes au niveau du site d'inflammation, agissent au niveau de l'épithélium en augmentant l'expression de molécules d'adhésion et favorisent la différenciation de cellules B en plasmocytes produisant des IgE. D'autres auto-anticorps (notamment dirigés contre la membrane basale) ont été décrits, pouvant provoquer une activation du complément et du complexe d'attaque membranaire, renforçant les dommages à l'épithélium.⁶ La dégranulation des mastocytes joue également un rôle important dans l'entretien de l'inflammation en favorisant le recrutement des cellules Th2 et des ILC2. Enfin, l'épithélium nasal lui-même va produire des cytokines telles que l'IL-33 ou l'IL-25 qui vont participer au recrutement des ILC2.⁶ Au final, l'inflammation locale aboutit à la sécrétion de mucus et à un processus fibrotique et oedémateux dont la résultante est la formation de polypes.

TABEAU 1 Score endoscopique nasal

Le score est à effectuer pour chaque côté.

Score	Degré d'atteinte
0	Pas de polype
1	Quelques polypes confinés au méat moyen
2	Multiples polypes occupant le méat moyen
3	Polypes s'étendant au-delà du méat moyen ou dans le récessus sphéno-ethmoïdal sans l'obstruer totalement, ou les deux
4	Polypes obstruant complètement la cavité nasale

(Adapté de réf. 5).

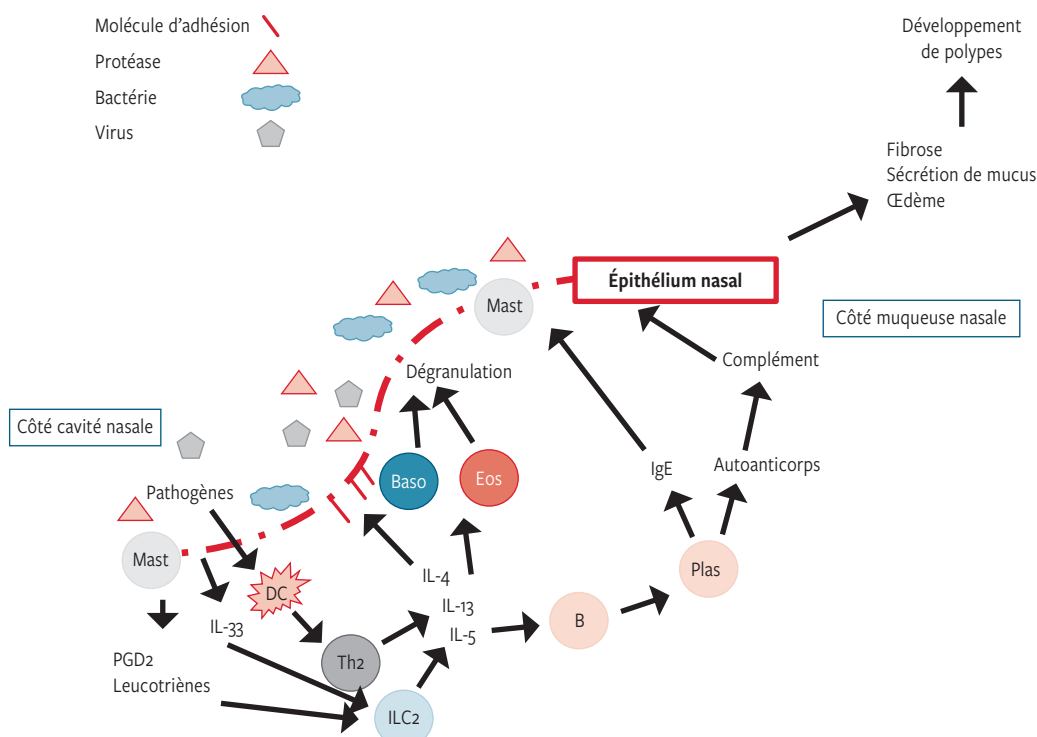
TRAITEMENTS

Traitement standard

Le traitement initial se base sur les corticostéroïdes intranasaux et les rinçages à l'aide de solutions salines. Les cortico-

FIG 1 Physiopathologie de la rhinosinusite avec polypes

DC: cellule dendritique; Eos: éosinophile; Baso: basophile; IgE: immunoglobulines E; ILC2: cellules lymphoïdes innées de type 2; Th2: cellules T auxiliaires de type 2; Mast: mastocyte; PGD2: prostaglandine D2; Plas: plasmocyte; B: lymphocyte B.



(Adaptée de réf. 6).

stéroïdes topiques peuvent permettre une diminution de la taille des polypes et une amélioration des symptômes nasaux. En cas de symptômes sévères ou de symptômes persistants malgré un traitement de corticostéroïdes topiques, un traitement de corticostéroïdes systémiques de courte durée (1 à 3 semaines) est fréquemment prescrit. En cas de non-réponse au traitement médical bien conduit (> 8 semaines), un traitement chirurgical peut être envisagé. Il consiste la plupart du temps en une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus (Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS)). Cependant, les récurrences sont fréquentes et environ 30% des patients ne parviennent pas à un contrôle satisfaisant même après une ou plusieurs opérations.⁸ Le taux de récurrence de polypose à 18 mois postchirurgie endoscopique s'élève à 40% aux États-Unis.⁸

Traitements biologiques

Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type immunoglobuline G4 (IgG4) liant spécifiquement la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-4 (IL-4 α) qui est commune aux récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13, bloquant ainsi la signalisation de ces 2 cytokines (figure 2).⁹ Comme mentionné précédemment, cette voie est essentielle dans l'inflammation de type Th2 impliquée dans la RSCaPN. Ce traitement est par ailleurs utilisé dans d'autres pathologies caractérisées par une réponse Th2, comme la dermatite atopique ou l'asthme à éosinophiles.²

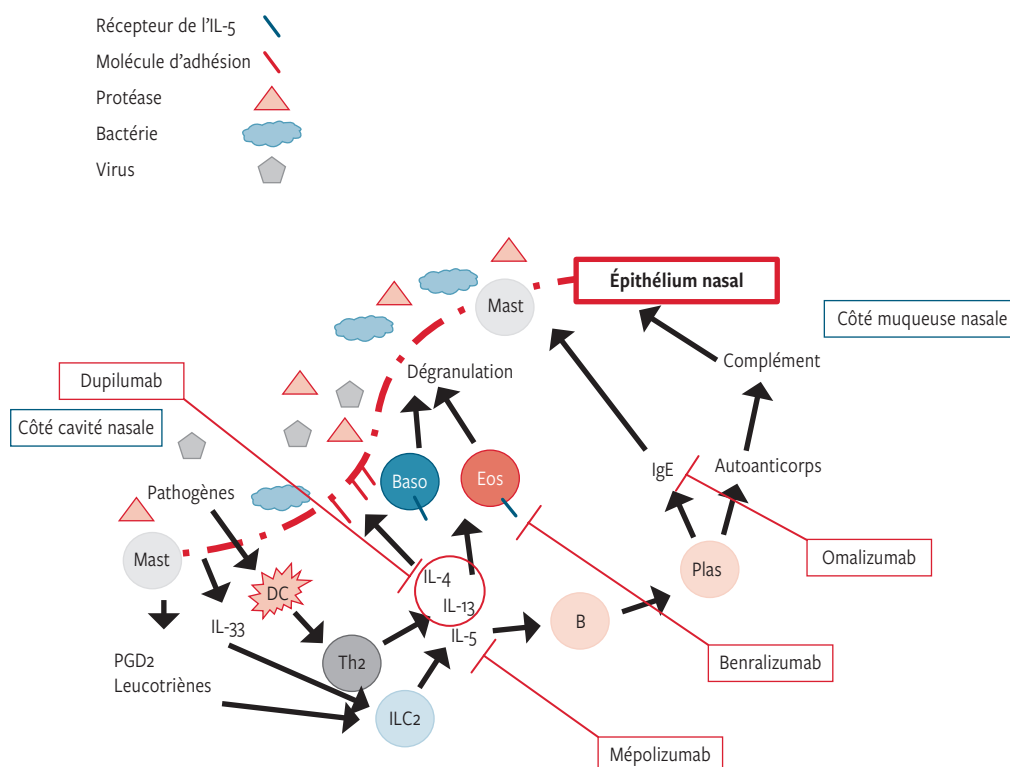
Pour la RSCaPN, une étude récente parue dans le *Lancet* et combinant 2 essais multicentriques randomisés en double aveugle versus placebo (LIBERTY NP SINUS-24 et LIBERTY NP SINUS-52), incluant respectivement 276 patients traités par 300 mg de dupilumab sous-cutané pendant 24 semaines et 448 patients traités pendant 52 semaines (300 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 24, puis soit poursuite aux 2 semaines, soit passage aux 4 semaines jusqu'à la semaine 52), a montré une diminution de l'obstruction nasale, de l'anosmie et du score de polypose, ainsi qu'une amélioration du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) chez les patients asthmatiques.² Le profil de sécurité s'est également avéré satisfaisant, sans survenue d'effets secondaires graves comparativement au placebo.²

Mépolizumab

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 kappa dirigé contre l'IL-5 humaine (figure 2). L'IL-5 étant la cytokine clé pour le développement, le recrutement et la différenciation des éosinophiles, cet anticorps monoclonal aura un impact prépondérant sur cette composante de la polypose. En 2017, une étude s'est intéressée à l'effet du mépolizumab sur la RSCaPN dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle de phase 2 incluant des patients atteints de polypose sévère avec récurrences postchirurgie et nécessitant une nouvelle intervention.¹⁰ Les patients ont reçu 750 mg de mépolizumab intraveineux (IV) toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. La majorité d'entre-eux souffrait d'un asthme

FIG 2 Sites d'action des différents traitements biologiques

DC: cellule dendritique; Eos: éosinophile; Baso: basophile; IgE: immunoglobulines E; ILC2: cellules lymphoïdes innées de type 2; Th2: cellules T auxiliaires de type 2; Mast: mastocyte; PGD2: prostaglandine D2; Plas: plasmocyte; B: lymphocyte B.



(Adaptée de réf. 6).

concomitant (78%).^{10,11} Cette étude a montré une diminution significative des symptômes nasaux et du score de polyposse après 25 semaines, avec diminution du nombre de patients nécessitant une nouvelle opération. Une étude de 2011 a choisi comme critère de jugement primaire la réduction du score endoscopique nasal à 8 semaines, aussi avec le dosage de 750 mg IV toutes les 4 semaines, mais avec des résultats moins nets.¹² Ces résultats suggèrent qu'une administration suffisamment longue est nécessaire pour obtenir une action du mepolizumab contre la polyposse nasale. Finalement, les résultats de l'étude de phase 3 SYNAPSE (NCT03085797), qui évalue l'effet du mepolizumab (administré cette fois en sous-cutané à la dose de 100 mg toutes les 4 semaines) versus placebo chez les patients avec RSCaPN et récurrence post-opératoire, devraient être disponibles prochainement. Un poster présenté au congrès 2020 de l'European Respiratory Society a montré des résultats encourageants, avec une diminution de la polyposse et du score d'obstruction nasale après 52 semaines de traitement.

Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 kappa humanisé ciblant les IgE. L'effet principal observé lors de l'administration de cet anticorps est une réduction importante du taux d'IgE libres, puis, par la suite, une diminution de l'expression du récepteur de haute affinité à l'IgE (FcεRI) à la surface des mastocytes et basophiles, ce qui les rend moins susceptibles à la stimulation par les allergènes (**figure 2**). Plusieurs études ont évalué l'utilisation de l'omalizumab en incluant des patients avec polyposse nasale, dont les plus anciennes principalement, si ce n'est uniquement, chez des patients atteints d'asthme.^{11,13,14} Deux études de phase 3 multicentriques et randomisées versus placebo sont sorties en 2020, POLYP1 et POLYP2 (138 et 127 patients respectivement), avec une proportion d'asthmatiques de 42% au maximum. Ces 2 études, menées de manière identique, avaient pour critère de jugement primaire la diminution du score endoscopique nasal et du score de congestion nasale à 24 semaines. Leurs résultats ont montré une amélioration significative de ces paramètres, avec un effet prédominant sur le score endoscopique nasal comparativement au score de congestion nasale.¹⁵

Benralizumab

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa se liant à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-5, empêchant ainsi son activation par l'IL-5 (**figure 2**). Il y a moins de données disponibles concernant l'utilisation du benralizumab dans la RSCaPN que pour le mepolizumab. Une étude japonaise sortie en 2020 s'est intéressée à la réponse au benralizumab chez des patients asthmatiques sévères avec RSCaPN, mais a évalué uniquement les paramètres de l'asthme, l'évolution de la RSCaPN n'étant pas rapportée.¹⁶

Une étude observationnelle italienne est aussi sortie en 2020: elle a inclus 10 patients avec RSCaPN (score endoscopique de 2 ou plus), une éosinophilie (minimum 300 cellules/microlitre), une atopie et un asthme sévère, traités par benralizumab pendant 24 semaines (30 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines). Cette étude montre des résultats intéressants avec diminution de la polyposse (surtout au niveau radiologique) et des symptômes.¹⁷ Enfin, 2 études de phase 3 sont actuellement en cours pour évaluer l'effet du benralizumab dans la RSCaPN, l'une en Amérique du Nord et en Europe (étude OSTRO; NCT03401229) et l'autre en Asie (étude ORCHID; NCT04157335).

CONCLUSION

La prise en charge de la RSCaPN reste basée sur les corticostéroïdes topiques ou parfois systémiques sur de courtes durées (1 à 3 semaines). En cas de non-réponse au traitement médicamenteux, la chirurgie endoscopique est proposée au patient. L'avènement des traitements biologiques ouvre cependant de nouvelles perspectives pour les patients atteints d'une maladie sévère avec récurrences après chirurgie, ou souffrant d'asthme concomitant. Cependant, hormis le dupilumab et l'omalizumab pour lesquels des études de phase 3 ont été publiées, la majorité des données émane de petits collectifs de patients ou de séries de cas qui concernent principalement des personnes asthmatiques. Ces études ne permettent que difficilement de se faire une idée précise de la réponse à espérer chez les patients non asthmatiques. Les résultats définitifs des études de phase 3 actuellement en cours permettront probablement de soutenir l'utilisation de nouvelles molécules dans un proche avenir et d'évaluer l'apparition d'éventuels effets secondaires. Finalement, le prix élevé de ces traitements biologiques risque de constituer un obstacle qui réservera leur utilisation aux cas sévères et réfractaires au traitement standard.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) est une entité fréquente s'accompagnant d'une forte morbidité
- Le traitement repose en premier lieu sur les corticostéroïdes topiques, voire systémiques, puis la chirurgie
- Les traitements biologiques constituent une option intéressante en cas de récurrence après chirurgie, surtout en cas d'asthme. Plusieurs études sont en cours pour évaluer la place de ces nouvelles thérapies dans la prise en charge de la RSCaPN

1 *Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:565-72.

2 Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52):

results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1638-50.

3 Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med* 2019;381:55-63.

4 Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. Prevalence

and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:181-6.

5 Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(Suppl 5):S31-80.

6 Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal

Polyposis. *Annu Rev Pathol* 2017;12:331-57.

7 Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbiosis of the nasal microbiota. *Sci Rep* 2018;8:7926.

8 Ren L, Zhang N, Zhang L, Bachert C. Biologics for the treatment of chronic

rhinosinusitis with nasal polyps – state of the art. *World Allergy Organ J* 2019;12:100050.

9 Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy* 2019;74:743-52.

10 Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1024-1031.e14.

11 Chong LY, Piromchai P, Sharp S, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD013513.

12 Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.e1-8.

13 Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*

2013;131:110-6.e1.

14 Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010;48:318-24.

15 Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:595-605.

16 Matsuno O, Minamoto S. Rapid effect of benralizumab for severe asthma with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Pulm Pharmacol Ther 2020;64:101965.

17 Lombardo N, Pelaia C, Ciriolo M, et al. Real-life effects of benralizumab on allergic chronic rhinosinusitis and nasal polyposis associated with severe asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2020;34:2058738420950851.

* à lire

** à lire absolument

Angiologie-hémostase

Vers de nouvelles indications des anticoagulants oraux directs

Pr PIERRE FONTANA^a, Dre HELIA ROBERT-EBADI^a et Pr MARC RIGHINI^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 20-3

Les anticoagulants oraux directs (ACOD) font actuellement partie des médicaments couramment prescrits en pratique clinique dans les indications telles que la fibrillation atriale, la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique majeure, le traitement de la thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire et la prévention de la récurrence de MTEV au long cours. Se sont récemment rajoutées de nouvelles situations cliniques dans lesquelles les ACOD ont fait la preuve de leur efficacité, telles que la thrombopénie induite par l'héparine, le traitement de la MTEV liée au cancer et la prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les patients avec maladie athéromateuse. Cet article a pour but de présenter les données récentes sur lesquelles sont basées ces nouvelles indications.

Towards new indications for direct oral anticoagulants

Direct oral anticoagulants (DOAC) represent commonly prescribed drugs in everyday clinical practice for indications such as atrial fibrillation, prevention of venous thromboembolic disease (VTE) after major orthopaedic surgery, treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, and long term prevention of VTE recurrence. More recently, the efficacy of DOAC has been demonstrated in new clinical situations, such as heparin-induced thrombocytopenia, cancer-associated VTE and secondary prevention of cardiovascular events in patients with atherothrombotic arterial disease. This article's aims is to present the recent data on which these new indications are based.

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux directs (ACOD ou AOD) ont fait leur apparition sur le marché depuis plus de 10 ans sur la base de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi dans la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) – prophylaxie de la MTEV après chirurgie orthopédique lourde, traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire – ainsi que dans la fibrillation atriale. Leur efficacité et la facilité d'emploi de ces antithrombotiques ont fait que la question de l'extension de leur indication à d'autres pathologies associées à un risque thrombotique accru s'est rapidement posée. Cependant, plusieurs études randomisées ont clairement démontré que ces anticoagulants particuliers ne pouvaient

remplacer l'héparine ou les antagonistes de la vitamine K (AVK) dans toutes les situations.

Par exemple, l'évaluation des ACOD dans la prophylaxie de la MTEV chez les patients médicaux hospitalisés n'a montré que peu ou pas de bénéfice en termes de réduction de l'incidence des événements thrombotiques, avec une augmentation du risque hémorragique, que cela soit pour l'apixaban,¹ le rivaroxaban² ou le bétrixaban.³ Le dabigatran est inefficace pour prévenir les thromboses de valves cardiaques mécaniques⁴ et Swissmedic a publié un communiqué en juillet 2019 mentionnant que les ACOD ne sont pas recommandés pour le syndrome des anticorps antiphospholipides, faisant suite aux résultats de l'étude TRAPS.⁵ En revanche, d'autres études ont montré que les ACOD pouvaient être prescrits dans d'autres situations et cet article reprend certains des principaux changements dans l'indication de ces anticoagulants.

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS ET THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE

La base du traitement de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est l'anticoagulation avec un produit non dérivé de l'héparine. Alors que les traitements avec des anticoagulants intraveineux ciblant le facteur IIa (lépirudine ou argatroban, par exemple) ou le danaparoïde ont pendant longtemps été les médicaments de première ligne avec un passage aux AVK une fois la thrombopénie résolue, l'utilisation des ACOD dans cette indication a fait l'objet d'un intérêt particulier et est abordée maintenant dans les recommandations les plus récentes.

La TIH peut s'accompagner d'une thrombose (T-TIH). Le risque thrombotique est particulièrement élevé le mois après le diagnostic (TIH aiguë) et diminue durant les 2 mois suivants (TIH subaiguë) avec en général une diminution du titre des anticorps anti-PF4/héparine et de leur capacité à activer les plaquettes.⁶ À ce jour, aucune étude randomisée n'a testé l'efficacité des ACOD dans la TIH, mais quelques séries de cas décrivent plusieurs dizaines de patients, la plupart avec des TIH sans thrombose.⁷⁻⁹ Le **tableau 1** reprend les principaux résultats en fonction du type d'ACOD. L'anticoagulant le plus utilisé est le rivaroxaban, en général prescrit à la dose de 15 mg 2 ×/jour jusqu'au retour de la numération plaquettaire aux valeurs antérieures ou pendant les 3 semaines initiales en cas de T-TIH avec thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La dose de 20 mg 1 ×/jour est ensuite prescrite jusqu'à la fin de la période d'anticoagulation (au moins 4 semaines en cas de TIH et au moins 3 mois en cas de T-TIH).

^aService d'angiologie et d'hémostase, HUG, 1211 Genève 14
pierre.fontana@hcuge.ch | helia.robert-ebadi@hcuge.ch
marc.righini@hcuge.ch

TABLEAU 1

Résultats principaux des différentes études utilisant des anticoagulants oraux directs dans la thrombopénie induite par l'héparine

ACOD: anticoagulants oraux directs; TIH: thrombopénie induite par l'héparine; T-TIH: TIH avec thrombose.

ACOD	N	T-TIH	ACOD en première ligne	Événement thrombotique durant le traitement	Événement hémorragique durant le traitement
Rivaroxaban	49	31 (63%)	25 (51%)	1/49	0/49
Apixaban	21	8 (38%)	7 (33%)	0/21	0/21
Dabigatran	11	6 (55%)	3 (27%)	1/11	0/11

(Adapté de réf. 6).

Ces séries de cas ont donné lieu à des modifications de recommandations de traitement par les sociétés savantes. Alors que des recommandations américaines ne mentionnaient même pas les ACOD comme traitement potentiel de la TIH en 2012,¹⁰ celles de 2018 proposent le rivaroxaban comme une option envisageable dans les formes de TIH non sévères.¹¹ Les recommandations des sociétés savantes française,⁶ suisse,¹² australienne et néo-zélandaise¹³ sont les plus récentes et abordent les ACOD de manière plus détaillée. Alors que les deux dernières sociétés sont plus conservatrices et proposent un ACOD (essentiellement le rivaroxaban avec lequel l'expérience est la plus grande) comme alternative à un AVK uniquement lors du passage à une anticoagulation orale, les recommandations françaises suggèrent l'utilisation d'ACOD comme une option possible de traitement de première ligne chez les patients stables. Les recommandations s'accordent généralement pour ne pas prescrire d'ACOD (en particulier en première ligne) en cas de T-TIH avec thrombose artérielle, thrombose veineuse profonde avec phlegmasia ou embolie pulmonaire massive.

Bien sûr, les contre-indications usuelles aux ACOD sont également valables en ce qui concerne la TIH, comme l'insuffisance rénale ou hépatique sévères, et les éventuelles comédications pouvant interférer avec le métabolisme de ces anticoagulants. Quelques études non randomisées ont été lancées ces dernières années afin de mieux étudier l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban (NCT01598168) ou de l'apixaban (NCT03594045), mais elles ont été arrêtées prématurément par manque de recrutement. Il est donc peu probable que des données plus solides viennent prochainement étayer ces propositions.

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA MALADIE ATHÉROMATEUSE

Alors que l'agrégation plaquettaire a longtemps été considérée comme le phénomène clé des événements athéromotiques, le rôle de la coagulation et le lien étroit entre plaquettes et facteurs de coagulation sont actuellement de plus en plus reconnus.

L'association d'un antiplaquettaire avec un traitement anticoagulant avait déjà fait l'objet d'études cliniques (aspirine + AVK) dans le passé chez les patients avec maladie athéromateuse, avec des résultats intéressants en termes d'efficacité mais avec une augmentation significative des hémorragies majeures. Plus récemment, l'association des ACOD «à très

faible dose» avec l'aspirine a été étudiée chez les patients avec maladie artérielle stable à haut risque cardiovasculaire (CV) dans le cadre de l'étude COMPASS.¹⁴ Cette étude a inclus 27 395 patients avec une maladie athéromateuse chronique et à haut risque CV, randomisés en trois bras: rivaroxaban à *très faible dose* (2,5 mg 2 ×/jour) associé à l'aspirine 100 mg/jour, aspirine 100 mg/jour seule et rivaroxaban à *faible dose* seul (5 mg 2 ×/jour). Parmi les patients inclus, 90% avaient une maladie coronarienne et 27,3% une artériopathie périphérique. Cette étude a pu démontrer la supériorité de l'association aspirine + rivaroxaban à *très faible dose* par rapport à l'aspirine seule, avec un taux d'événements CV majeurs de 4,1 versus 5,4% (hazard ratio (HR): 0,76; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,66 - 0,86; p < 0,001), correspondant à un nombre de patients à traiter pour éviter un événement (Number Needed to Treat (NNT)) de 76. Néanmoins, un taux d'hémorragies majeures plus élevé a été observé (3,1 versus 1,9%; HR: 1,70; IC 95%: 1,40 - 2,05; p < 0,001), correspondant à un nombre de patients à traiter pour provoquer une hémorragie majeure (Number Needed to Harm (NNH)) de 83. Le rivaroxaban à *faible dose* seul, quant à lui, n'était pas supérieur à l'aspirine mais associé à un risque hémorragique plus élevé.

L'utilisation du rivaroxaban à *très faible dose* en association avec l'aspirine a également été testée chez des patients avec artériopathie périphérique des membres inférieurs dans les suites immédiates d'un geste de revascularisation. VOYAGER-PAD¹⁵ est une étude prospective randomisée en double aveugle versus placebo qui a comparé l'efficacité de l'association rivaroxaban à *très faible dose* (2,5 mg 2 ×/jour) et aspirine 100 mg/jour à l'aspirine en monothérapie chez des patients d'au moins 50 ans ayant bénéficié d'une revascularisation chirurgicale, endovasculaire ou hybride dans les 10 jours qui précèdent. La prise concomitante de clopidogrel chez les patients ayant bénéficié d'un stenting était autorisée pour une durée maximale de 6 mois. Le critère de jugement primaire d'efficacité était composite et évaluait l'incidence cumulée à 3 ans des événements suivants: ischémie aiguë des membres inférieurs, amputation majeure de cause vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et mortalité cardiovasculaire. Le critère de jugement principal en termes de sécurité était les hémorragies majeures selon la classification Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI: hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne, baisse du taux d'hémoglobine > 5 g/dl ou de l'hématocrite > 15%). Le critère secondaire de sécurité était les hémorragies majeures selon la classification International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH: hémorragie fatale, hémorragie de localisation critique, baisse du taux d'hémoglobine > 2 g/dl, transfusion de

> 2 unités de sang total ou culots globulaires). Le nombre d'événements CV était significativement plus faible dans le bras rivaroxaban et aspirine (17,3%) par rapport à l'aspirine seule (19,9%) (HR: 0,85 ; IC 95%: 0,76 - 0,96). En ce qui concerne les complications hémorragiques, la différence n'était pas significative pour le critère primaire (risque hémorragique selon TIMI). En revanche, le risque hémorragique était significativement plus élevé dans le groupe rivaroxaban et aspirine par rapport au groupe aspirine seule en se basant sur le critère secondaire des hémorragies majeures définies selon l'ISTH. Néanmoins, aucune différence n'a été mise en évidence pour les hémorragies intracrâniennes ou fatales.

La combinaison aspirine-rivaroxaban à *très faible dose* s'avère donc être une option intéressante tant du point de vue physiopathologique que des résultats cliniques. Néanmoins, la question centrale qui reste encore à résoudre est de déterminer la population cible la plus susceptible de bénéficier d'une telle combinaison (patients à haut risque CV et à faible risque hémorragique), en plus du traitement médical optimal pour l'HTA et le cholestérol et du contrôle des facteurs de risque CV (FRCV). Sur un plan plus pragmatique, une vigilance particulière sera nécessaire dans la prescription de ce type de schémas, au vu des diverses posologies du rivaroxaban déjà utilisées dans d'autres indications, et dans l'information du patient pour optimiser l'observance.

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ASSOCIÉE AU CANCER

Durant les dernières décennies, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ont représenté la molécule de choix pour le traitement des thromboses veineuses associées au cancer, suite à la publication de l'étude CLOT qui avait comparé la daltéparine (200 U/kg/jour pendant le premier mois puis 150 U/kg/jour par la suite) aux AVK avec un INR cible entre 2 et 3.¹⁶ La daltéparine était associée à une diminution de 50% des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETV), avec un risque hémorragique superposable. La présence d'une néoplasie est un facteur de risque majeur de récurrence d'ETV en cas d'arrêt du traitement anticoagulant, raison pour laquelle un traitement de longue durée est en général prescrit jusqu'à ce que la néoplasie soit considérée comme guérie ou en rémission.

L'arrivée des ACOD sur le marché a fortement modifié la prise en charge de la MTEV de façon générale. Depuis 2018, les ACOD ont été comparés à la daltéparine dans des essais randomisés ciblés sur les patients oncologiques. Deux de ces études ont été publiées en 2018^{17,18} et la dernière en 2020.¹⁹ Rappelons que les ETV de localisation inhabituelle (thrombose veineuse cérébrale, thromboses veineuses splanchniques, etc.) n'avaient pas été inclus dans ces études. Les résultats des deux premières études avaient été discutés dans un précédent article de la *Revue Médicale Suisse*.²⁰ Ces études avaient montré l'efficacité de l'edoxaban et du rivaroxaban en termes de récurrences d'ETV par rapport à la daltéparine, sans augmentation des hémorragies majeures. La principale réserve était un risque accru de saignements d'origine muqueuse (digestive,

urogénitale), la majorité de ces événements survenant néanmoins chez des patients avec une néoplasie de ces localisations.

Nous discuterons ici uniquement de la dernière étude publiée cette année.¹⁹ L'étude CARAVAGGIO est une grande étude de non-infériorité, randomisée, ouverte, qui a comparé l'apixaban à la daltéparine pour une durée de 6 mois, avec pour critère de jugement primaire la récurrence d'ETV. Cette étude portant sur 1155 patients a confirmé la non-infériorité de l'apixaban avec un taux d'ETV de 5,6 versus 7,9% (HR: 0,63; IC 95%: 0,37 - 0,97; $p < 0,001$). En termes de sécurité, aucune différence significative dans le taux d'hémorragies majeures n'a été observée (3,8 vs 4,0%; HR: 0,82; IC 95%: 0,40 - 1,69; $p = 0,6$), y compris dans le taux d'hémorragies majeures digestives. Par ailleurs, le taux de saignements cliniquement significatifs non majeurs était similaire (9,0 vs 6,0%; HR: 1,42; IC 95%: 0,88 - 2,3).

Une méta-analyse des études randomisées disponibles a été publiée directement après la sortie de l'étude CARAVAGGIO. Elle inclut un total de 2894 patients et montre un taux d'ETV de 5,2% chez ceux sous ACOD versus 8,2% chez les patients bénéficiant du schéma classique de daltéparine (risque relatif (RR): 0,62; IC 95%: 0,43 - 0,91), sans augmentation du taux d'hémorragies majeures, de 4,3% chez les patients sous ACOD versus 3,3% chez ceux sous daltéparine (RR: 1,31; IC 95%: 0,83 - 2,08).²¹

Sur la base de toutes ces données, les inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) peuvent donc tous être prescrits dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire survenant dans un contexte oncologique, en observant les schémas de prescriptions spécifiques, et à condition que le patient ne soit pas à risque hémorragique élevé.²⁰ Une attention particulière à la prescription d'edoxaban et de rivaroxaban est proposée en cas de cancer gastro-intestinal.²²

CONCLUSION

Les ACOD sont maintenant prescrits en première intention dans le traitement de la MTEV et cette extension a été récemment élargie à la MTEV associée au cancer. L'association de très faible dose à l'aspirine élargit leur utilisation potentielle, notamment dans la prévention secondaire des événements artériels chez les patients avec maladie athéromateuse avérée. Même s'il est probable que les indications aux ACOD vont se multiplier à l'avenir, il faut garder en mémoire que ces médicaments se sont avérés inefficaces dans certaines situations et que chaque nouvelle indication doit être étayée par des études cliniques montrant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un tel traitement. La sélection des patients est plus que jamais d'actualité et représente une gageure pour optimiser le rapport risque/bénéfice dans les situations où l'association d'un ACOD et de l'aspirine est envisagée.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le rivaroxaban peut être envisagé dans certaines situations de thrombopénie induite par l'héparine
- Le rivaroxaban à très faible dose associé à l'aspirine peut être proposé à certains patients avec maladie athéromateuse avérée
- Les anticoagulants oraux directs deviennent le standard du traitement de la maladie thromboembolique veineuse associée à un cancer

1 Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.

2 Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.

3 Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2016;375:534-44.

4 Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.

5 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71.

6 **Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, et al. Diagnosis and management of

heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:291-310.

7 Sharifi M, Bay C, Vajo Z, Freeman W, Schwartz F. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015;135:607-9.

8 Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017;130:1104-13.

9 Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost* 2016;14:1206-10.

10 Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

Chest 2012;141:e495S-e530S.

11 Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood advances* 2018;2:3360-92.

12 Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis L, et al. Recommendations on the use of anticoagulants for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20210.

13 Joseph J, Rabbolini D, Enjeti AK, et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: a consensus statement from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand HIT Writing Group. *Med J Aust* 2019;210:509-16.

14 Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.

15 Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994-2004.

16 Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.

17 Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*

2018;378:615-24.

18 Young AM, Marshall A, Thirlwall J, 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;36:2017-23.

19 Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.

20 Stebler-Fontaine L, Rossel A, Marti C, Righini M, Robert-Ebadi H. Anticoagulants oraux directs dans le traitement des événements thromboemboliques veineux liés au cancer. *Rev Med Suisse* 2019;15:2232-5.

21 *Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:1128-36.

22 Rafii H, Frere C, Benzidia I, et al. Management of cancer-related thrombosis in the era of direct oral anticoagulants: A comprehensive review of the 2019 ITAC-CME clinical practice guidelines. On behalf of the Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). *J Med Vasc* 2020;45:28-40.

* à lire

** à lire absolument

Prise en charge des personnes avec incongruence de genre: le point de vue de l'endocrinologue

Dre MARIA MAVROMATI^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 24-8

Les soins médicaux offerts aux personnes avec incongruence de genre méritent d'être optimisés. La nouvelle Classification internationale des maladies, 11^e version, de l'OMS, présentée cette année, classe l'incongruence de genre parmi les «conditions liées à la santé sexuelle», et non plus dans les «troubles mentaux et du comportement». Sur le plan endocrinien, les traitements hormonaux d'affirmation de genre permettent d'induire des changements physiques correspondant à l'identité du genre, mais des études d'efficacité et sécurité de meilleure qualité et au long cours sont nécessaires. La prise en charge de cette population par une équipe spécialisée et multidisciplinaire et l'amélioration de la formation du corps médical sont des mesures indispensables pour le futur.

Endocrine care of gender-incongruent persons

Health care of gender-incongruent persons deserves optimization. The new World Health Organization ICD-11, introduced this year, classifies gender-incongruence to «conditions related to sexual health», and not anymore to «mental and behavioral disorders». From an endocrine perspective, gender-affirming hormonal treatment induces physical changes consistent with gender identity, but good-quality, long follow-up studies concerning efficacy and safety are needed. Improvements in training of medical professionals as well as a specialized multidisciplinary approach are important measures to be taken.

INTRODUCTION

Contrairement au terme «sexe biologique», qui décrit les caractéristiques physiques différenciant le féminin du masculin, et qui est assigné à la naissance, le terme «identité du genre» concerne la perception d'être de la personne en tant que femme ou homme. De ce fait, le terme «transgenre» décrit, selon l'Association américaine de psychiatrie (American Psychiatric Association), une «personne qui s'identifie à un genre différent du genre natal», alors que l'Association mondiale des professionnels de santé des personnes transgenres (World Professional Association for Transgender Health (WPATH)) utilise ce terme pour décrire les «personnes qui traversent les catégories de genre culturellement prédéfinies». L'identité du genre est perçue comme un continuum, variant du masculin au féminin, mais peut se situer entre les deux et se définir comme «non binaire».¹

La «dysphorie de genre» se réfère alors à l'incongruence entre l'identité de genre d'une personne et son genre natal. Le terme «dysphorie de genre» a remplacé celui de «trouble de l'identité du genre» dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), alors que l'OMS propose dans la Classification internationale des maladies (CIM-11) le terme «incongruence de genre» qui est dorénavant classé parmi les «conditions liées à la santé sexuelle», et non plus dans «troubles mentaux et du comportement» (CIM-10). L'«identité sexuelle» ne doit pas être confondue avec l'«identité du genre», puisque la première se réfère aux personnes par lesquelles un individu est attiré sexuellement, alors que la dernière indique l'identité propre de la personne; une personne avec une transidentité peut alors avoir une orientation homosexuelle, hétérosexuelle ou bisexuelle.²

Les données récentes estiment une prévalence jusqu'à 0,5% de la population générale, bien que toutes les personnes avec incongruence de genre n'aillent pas chercher un traitement.¹ En outre, le risque de dépression est augmenté chez les personnes avec incongruence de genre, souvent en lien avec les difficultés d'acceptation sociale éprouvées et la marginalisation qu'elles subissent. En particulier, dans la population des jeunes transgenres, les tentatives de suicide peuvent atteindre 25%, et l'idéation suicidaire 45%.³ L'évidence actuelle indique une diminution claire, voire une résolution, de la souffrance psychologique et mentale avec un traitement de réaffirmation de genre et des soins médicaux respectueux.¹

Les soins d'affirmation de l'identité de genre, pour les personnes qui les souhaitent, comprennent l'hormonothérapie, la chirurgie, ainsi que d'autres traitements tels que l'épilation, l'orthophonie, etc. L'objectif de cet article est de présenter les aspects endocriniens du traitement offert aux personnes avec incongruence de genre, sur la base des recommandations internationales les plus récentes.

ÉVALUATION INITIALE

Rôle des professionnels de santé mentale

Le traitement de réaffirmation du genre est un travail multidisciplinaire. Ainsi, le rôle des professionnels de santé mentale (psychiatre/psychologue) est important, à la fois pour poser le diagnostic de la dysphorie de genre et faire le diagnostic différentiel des pathologies avec des caractéristiques similaires (par exemple, le trouble dysmorphique) mais aussi

^aService d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, HUG, 1211 Genève 14
maria.mavromati@hcuge.ch

pour une évaluation globale des éventuelles comorbidités mentales de la personne, pouvant s'améliorer ou s'aggraver sous traitement hormonal, et nécessitant un accompagnement ou un suivi.²

Fertilité

Le chapitre de la fertilité mérite également une discussion détaillée avant le début de l'hormonothérapie. Les traitements hormonaux d'affirmation du genre diminuent le potentiel de fertilité, avec, pourtant, des cas de récupération après arrêt des hormones, mais sans qu'on puisse déterminer des seuils précis de durée ni de dose au-delà desquels les dégâts seraient irréversibles. Il est de ce fait primordial qu'on puisse offrir des informations détaillées aux personnes qui souhaitent débiter un traitement hormonal, ainsi qu'une prise en charge dans des centres spécialisés en cas de souhait de préservation de la fertilité. Les études qui ont été menées sur le sujet du désir parental chez les personnes transgenres sont peu nombreuses, mais démontrent qu'au moins 50% des adultes et 30% des enfants et adolescents transgenres désirent d'avoir des enfants biologiques, avec une tendance à changer d'avis avec l'âge. Les raisons de non-préservation de la fertilité sont le plus fréquemment financières, dues au souhait de ne pas retarder le début de l'hormonothérapie ou bien en lien avec la peur des procédures invasives.⁴

Explications au patient

L'objectif principal de l'hormonothérapie d'affirmation de genre est d'induire les changements physiques correspondant à l'identité de genre. Pour cela, on visera à supprimer les stéroïdes sexuels endogènes et à substituer en stéroïdes sexuels congruents avec l'identité du genre.² La personne transgenre doit être bien informée des changements attendus, ainsi que des délais d'apparition, étant donné que certains changements sont irréversibles (par exemple, effet de la testostérone sur les cordes vocales des hommes transgenres) et également pour éviter la frustration en lien avec les souhaits de changement rapide, et le sentiment d'urgence, souvent éprouvés. Les attentes spécifiques doivent être discutées en détail, étant donné que les changements physiques sont parfois difficilement prévisibles ou pas directement associés aux taux biologiques d'hormones. Le soutien des associations de patients transgenres est, à ce niveau, primordial et offrira à la personne des informations sur les résultats de l'hormonothérapie ainsi qu'un réseau précieux et des outils nécessaires pour affronter d'éventuels problèmes (personnels ou sociaux) qui peuvent survenir pendant la période de transition hormonale induite.²

Prévention des complications de l'hormonothérapie

Il est également recommandé de documenter les comorbidités qui augmentent le risque de complications liées à l'hormonothérapie. Malgré le manque d'évidence de haut niveau, les possibles risques du traitement hormonal sont, pour les femmes transgenres, les événements thromboemboliques, le cancer du sein et les maladies cardiovasculaires, et pour les hommes transgenres, l'érythrocytose, les maladies cardiovasculaires, l'HTA et le cancer du sein ou de l'utérus.²

De ce fait, le suivi vise à confirmer la bonne freination des stéroïdes endogènes et le maintien des stéroïdes sexuels du sexe affirmé dans la norme physiologique, à traiter les éventuels facteurs de risque cardiovasculaire présents, et à assurer le dépistage du cancer de manière personnalisée.

TRAITEMENT HORMONAL

Hommes transgenres

Les objectifs de l'hormonothérapie masculinisante sont l'arrêt des menstruations et la virilisation.

Le traitement hormonal suit les principes de substitution de l'hypogonadisme masculin. La testostérone est typiquement administrée par voie parentérale (injections d'undécanoate (Nebido), ou d'énanthate (Testoviron) de testostérone) en visant des taux de testostérone dans la norme pour l'homme non transgenre.

Les changements physiques seront une augmentation de la pilosité du visage (barbe) et du corps, une aggravation de la voix, une clitoromégalie, une augmentation de la masse musculaire avec diminution de la masse grasse et possiblement une acné, une alopecie et une augmentation de la libido qui vont commencer typiquement 6-12 mois après le début du traitement (ou beaucoup plus tôt pour certains) et atteindre un maximum après 2-3 ans (**tableau 1**). Le traitement par testostérone suffit en principe pour l'arrêt des menstruations, mais dans certains cas, un blocage supplémentaire par analogues de la GnRH peut s'avérer nécessaire.²

Femmes transgenres

Les objectifs de l'hormonothérapie féminisante sont le développement des seins, la diminution de la pilosité et une répartition corporelle féminine des graisses.

Ce traitement est plus complexe puisque les œstrogènes seuls ne suffisent pas pour abaisser les taux d'androgènes à des niveaux féminins. La suppression des androgènes est alors assurée soit par des analogues de GnRH injectés mensuellement, soit, moins souvent, par des antiandrogènes per os (acétate de cyprotérone, spironolactone). La substitution en œstrogènes est typiquement proposée par voie percutanée (sous forme de gel ou patch d'estradiol) en visant des niveaux

Effet	Effets physiques de l'hormonothérapie masculinisante	
	Début	Maximum
Augmentation de la masse musculaire	6-12 mois	2-4 ans
Pilosité faciale et corporelle	6-12 mois	4-5 ans
Redistribution des graisses	1-6 mois	2-5 ans
Arrêt des menstruations	1-6 mois	Aucune donnée
Augmentation de taille du clitoris	1-6 mois	1-2 ans
Aggravation de la voix	6-12 mois	1-2 ans
Acné	1-6 mois	1-2 ans
Perte de cheveux	6-12 mois	Aucune donnée

d'estradiol dans la norme pour la femme non transgenre. L'éthinylestradiol par voie orale est contre-indiqué en raison de l'augmentation du risque thromboembolique. Bien entendu, les antiandrogènes seront arrêtés après chirurgie génitale de réassignation avec orchidectomie.

Les changements physiques observés seront une diminution de la libido et des érections, une diminution de la pilosité (corporelle et du visage), une redistribution de la graisse corporelle et une poussée mammaire, mais il n'y aura pas de modification de la voix. Ces changements vont débuter après 3 à 6 mois et atteindre un maximum après 2 ans de traitement (**tableau 2**). L'utilisation de la progestérone, avec comme objectif surtout un meilleur développement mammaire, est débattue, et ne figure pas encore dans les recommandations internationales, bien que certaines équipes la proposent systématiquement.²

SUIVI PENDANT LA TRANSITION HORMONALE ET AU LONG COURS

L'objectif principal du suivi des personnes transgenres sous hormonothérapie est d'assurer une substitution hormonale adéquate pour permettre les changements physiques décrits ci-dessus et éviter les risques associés aux sous-dosage et surdosage en stéroïdes sexuels. Un suivi clinique et biologique est nécessaire tous les 3 mois pendant la première année puis sera espacé (**tableaux 3 et 4**).

Le suivi de l'homme transgenre vise à assurer des niveaux de testostérone dans la norme masculine et éviter les complications du surdosage telles que l'érythrocytose, l'HTA, la dyslipidémie, la prise pondérale et le syndrome d'apnées du sommeil. L'érythrocytose est la complication la plus fréquente du traitement par testostérone et il est recommandé de suivre l'hématocrite et de viser des taux < 50%.

Chez la femme transgenre, en plus du monitoring des taux d'estradiol, il est recommandé de suivre la prolactine, le bilan lipidique et les autres facteurs de risque cardiovasculaire et de conseiller l'arrêt du tabagisme. La prolactinémie augmente sous traitement par œstrogènes, et des cas de prolactinome ont été rapportés dans la littérature. Bien que ces cas soient peu fréquents, il est conseillé de suivre la prolactinémie et d'envisager une IRM hypophysaire en cas d'absence d'abaissement des taux de prolactine après diminution de la dose d'œstrogènes.²

TABLEAU 2		
Effets physiques de l'hormonothérapie féminisante		
Effet	Début	Maximum
Diminution de la libido et des érections	1-3 mois	6 mois
Développement des seins	3-6 mois	1-2 ans
Diminution de la pilosité	3-6 mois	> 3 ans
Redistribution des graisses	3-6 mois	2-3 ans
Diminution de la masse musculaire	3-6 mois	1-2 ans
Changement de la voix	Aucune donnée	Aucune donnée

TABLEAU 3		
Algorithme de suivi de l'homme transgenre sous hormonothérapie		
FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire.		
Intervention	Objectif	Intervalle
Examen clinique	Rechercher les signes de virilisation	Tous les 3 mois pendant la première année, puis 1-2 x/an
Poids, TA	Dépistage et prise en charge des FRCV	Régulièrement
Testostérone	Assurer des taux de testostérone dans la norme de l'homme non transgenre	Tous les 3 mois jusqu'à atteindre la cible (dosage effectué entre 2 injections pour l'énanthate de testostérone (Testoviron), et avant l'injection suivante pour l'undécanoate de testostérone (Nebido))
Hématocrite	Dépistage de l'érythrocytose	Avant le début du traitement, tous les 3 mois pour la première année, puis 1-2 x/an
Bilan lipidique	Dépistage et prise en charge des FRCV	Régulièrement
Examen gynécologique	Dépistage du cancer de l'utérus et du col de l'utérus si en place	Selon les recommandations habituelles
Palpation des seins et des régions axillaires	Dépistage du cancer du sein	Annuellement
Mammographie	Dépistage du cancer du sein chez les personnes n'ayant pas eu une mastectomie	Selon les recommandations habituelles
Ostéodensitométrie	Chez les personnes qui arrêtent le traitement par testostérone	

TABLEAU 4		
Algorithme de suivi de la femme transgenre sous hormonothérapie		
FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; PSA: antigène spécifique de la prostate.		
Intervention	Objectif	Intervalle
Examen clinique	Rechercher les signes de féminisation et des signes de MTEV	Tous les 3 mois pendant la première année, puis 1-2 x/an
Poids, TA	Dépistage et prise en charge des FRCV	Régulièrement
Testostérone, Estradiol	Assurer la bonne suppression des androgènes et des taux d'estradiol dans la norme de la femme non transgenre	Tous les 3 mois la première année puis 1-2 x/an
Bilan lipidique	Dépistage et prise en charge des FRCV	Régulièrement
Palpation des seins et régions axillaires et mammographie	Dépistage du cancer du sein	Selon les recommandations habituelles pour la femme non transgenre
PSA et palpation de la prostate	Dépistage du cancer de la prostate	Selon les recommandations pour l'homme non transgenre
Ostéodensitométrie	Chez les personnes qui arrêtent l'hormonothérapie après orchidectomie	

Risque thromboembolique

Le risque thromboembolique lié à l'hormonothérapie féminine n'est pas bien défini. Les premiers travaux estimaient la prévalence d'événements thromboemboliques à 2-6%, mais les participants étaient traités par de l'éthinylestradiol, qui est actuellement déconseillé. Les deux cohortes les plus récentes (belge et américaine) retiennent une augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), avec une prévalence de 5% et un hazard ratio de 2, respectivement.^{5,6} Leurs conclusions sont pourtant possiblement influencées par l'utilisation d'estradiol per os. Le risque de MTEV semble augmenter avec le temps, d'où l'importance du suivi au long cours.

Complications cardiovasculaires

En particulier pour les complications cardiovasculaires, nous ne disposons pas suffisamment d'évidence en termes d'événements, bien que l'hormonothérapie des personnes transgenres ne semble pas augmenter la mortalité, à l'exception du traitement par éthinylestradiol qui est, de ce fait, déconseillé. Le traitement par testostérone induit un profil lipidique plus athérogène, avec augmentation du cholestérol LDL (Low Density Lipoprotein) et triglycérides et une diminution du cholestérol HDL (High Density Lipoprotein). Chez la femme transgenre, on observe, sous hormonothérapie, une augmentation des triglycérides, mais le risque d'événements cardiovasculaires (CV) semble similaire à celui des hommes non transgenres.^{5,6} Dans tous les cas, il est recommandé que les personnes transgenres sous hormonothérapie soient évaluées et suivies pour les facteurs de risque cardiovasculaire et traités de façon adéquate.

Santé osseuse

Concernant la santé osseuse, il est conseillé de réaliser une ostéodensitométrie en cas de présence de facteurs de risque d'ostéoporose, en particulier chez les personnes transgenres qui choisissent d'arrêter l'hormonothérapie substitutive après gonadectomie, à un âge précoce. Pourtant, il n'est pas clair si le calcul du score de FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) devrait se faire en utilisant le genre natal ou affirmé, et nous ne disposons pas de données concernant les fractures dans la population des personnes transgenres.

Dépistage des cancers

Enfin, le dépistage des cancers a toute son importance dans le suivi des patients transgenres et doit être personnalisé. Pour les femmes transgenres, l'évidence actuelle concernant le risque du cancer du sein dans cette population est insuffisante, pourtant, il semble que ce risque augmente avec la durée d'exposition à l'hormonothérapie féminisante. Il est de ce fait conseillé de suivre le protocole de dépistage du cancer du sein destiné aux femmes non transgenres, et considérer la mammographie de dépistage après l'âge de 50 ans. Le dépistage du cancer de la prostate, chez les femmes transgenres avec du tissu prostatique présent, doit également se faire comme habituellement, avec un suivi du PSA, voire une palpation de la prostate après l'âge de 50 ans. L'hormonothérapie féminisante semble diminuer le risque de cancer de la prostate mais

l'impact précis est inconnu. Il est également important de préciser que le PSA peut être faussement bas dans le contexte de la carence en androgènes, même en présence d'un cancer de la prostate. Pour les hommes transgenres n'ayant pas subi de chirurgie de réassignation et en l'absence d'antécédent d'hystérectomie et annexectomie, le suivi gynécologique est nécessaire, mais est souvent source de souffrance pour le patient.²

CHIRURGIE ET AUTRES TRAITEMENTS D'AFFIRMATION DE GENRE

La chirurgie d'affirmation de genre est souvent perçue comme le stade final des traitements, mais n'est pas systématiquement souhaitée. Les traitements chirurgicaux sont divisés en deux catégories: ceux qui impactent la fertilité (chirurgie des organes génitaux externes et des gonades) et ceux qui ne l'impactent pas (chirurgie mammaire, chirurgie plastique du visage). Pour la première catégorie, les recommandations de la Société américaine d'endocrinologie insistent sur la nécessité d'avoir au moins 12 mois de traitement hormonal conduit avec succès et satisfaction de la part du patient, ainsi qu'une transition sociale également bonne.² La description des différentes techniques de chirurgie génitale dépasse le but du présent article et devraient être présentées séparément.

Enfin, parmi les autres interventions qui font partie de la prise en charge globale du patient pendant la transition de genre, nous pouvons citer les procédures dermatologiques d'ablation de la pilosité masculine (barbe, corps) chez les femmes transgenres ainsi que les traitements d'orthophonie visant à la féminisation de la voix (au vu de l'absence d'effet de l'hormonothérapie féminisante sur les cordes vocales).

PERSPECTIVES POUR LE FUTUR

Une des principales difficultés vécues par les personnes avec incongruence de genre est le manque d'acceptation et de compréhension de leur ressenti par les soignants, avec comme résultats une marginalisation et des soins de qualité médiocre. Elles sont souvent victimes de stigmatisation et discrimination, à la fois dans la société mais aussi dans le domaine des soins.⁷ Une étude récente menée par la Société américaine d'endocrinologie et la Mayo Clinic dans une population de 411 endocrinologues aux États-Unis retrouva que 80% n'avaient pas reçu de formation particulière à ce sujet. Ces spécialistes se décrivaient à l'aise pour prescrire un traitement hormonal de réaffirmation de genre mais beaucoup moins à l'aise en ce qui concerne la prise d'anamnèse et l'évaluation globale des personnes trans.⁸ L'exposition du corps médical à cette problématique devrait débiter très tôt, pendant les études de médecine, avec comme objectif d'assurer que les futurs médecins, généralistes et spécialistes, soient mieux formés et compétents pour bien prendre en charge les personnes avec incongruence de genre.⁹

L'évidence actuelle suggère que le traitement d'affirmation de genre, associé à un soutien psychosocial adéquat, par une équipe multidisciplinaire, diminue considérablement la souffrance psychique et améliore la santé mentale des personnes

transgenres. Néanmoins, des études prospectives d'efficacité et de sécurité des différents protocoles de traitement hormonal sont nécessaires dans l'objectif d'optimiser la qualité des soins.

CONCLUSION

Nous assistons, ces dernières années, à une prise de conscience quant à la nécessité d'amélioration de la qualité des soins offerts aux personnes avec incongruence de genre. Les traitements d'affirmation de genre nécessitent une collaboration étroite des médecins spécialistes (endocrinologue, psychiatre, chirurgien, etc.) alors que la prise en charge globale et le suivi au long cours méritent une sensibilisation des médecins généralistes à ce sujet, ainsi que le développement d'un enseignement adéquat destiné aux étudiants de médecine, tout en mettant l'accent sur le rôle crucial des associations des personnes avec incongruence de genre.

Conflit d'intérêts: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le terme «dysphorie de genre» se réfère à l'incongruence entre l'identité de genre d'une personne et son genre natal. Celui de «personne avec incongruence de genre» est plus précis et va remplacer le terme «personne transgenre», qui est souvent utilisé dans le présent article
- La prise en charge des personnes avec incongruence de genre nécessite une équipe multidisciplinaire; le rôle du médecin traitant, de l'endocrinologue, du psychiatre, du chirurgien et des autres spécialistes est important, et la collaboration de l'équipe médico-soignante avec les associations de patients est essentielle
- L'hormonothérapie d'affirmation de genre vise à induire les changements physiques correspondant à l'identité de genre, en supprimant les stéroïdes sexuels endogènes et en substituant en stéroïdes sexuels congruents avec l'identité du genre
- Un suivi des personnes transgenres sous hormonothérapie est nécessaire, dans le but de vérifier la bonne conduite du traitement et son efficacité, mais aussi pour assurer la prévention des complications au long cours

1 Rosenthal SM. Approach to the patient: Transgender youth: endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4379-89.

2 **Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of gender-dysphoric/ gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1-35.

3 Reisner SL, Poteat T, Keatley JA, et al. Global health burden and needs of

transgender populations: a review. *Lancet* 2016;388:412-36.

4 Feigerlova E, Pascal V, Ganne-Devonec M-O, et al. Fertility desires and reproductive needs of transgender people: challenges and considerations for clinical practice. *Clin Endocrinol* 2019;91:10-21.

5 Wierckx K, Elaut E, Declercq E, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a

case-control study. *Eur J Endocrinol* 2013;169:471-8.

6 Getahun D, Nasr R, Flanders WD, et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons: a cohort study. *Ann Intern Med* 2018;169:205-13.

7 Green J. The art of medicine. Transgender: why should we care? *Lancet* 2016;388:334-5.

8 Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Danoff A, et al. Transgender health in endocrinology: current status of endocrinology

fellowship programs and practicing clinicians. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1286-90.

9 **Safer JD, Tangpricha V. Care of the transgender patient. *Ann Intern Med* 2019;171:ITC1-16.

* à lire

** à lire absolument

Gastroentérologie et hépatologie

Dr FLORENT ARTRU^a, Dre MONTSERRAT FRAGA^a, Dr SÉBASTIEN GODAT^a, Pr ALAIN M. SCHOEPPFER^a et Pr DARIUS MORADPOUR^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 29-32

L'année 2020 a été marquée par la pandémie de Covid-19. Un certain nombre d'enseignements de cette pandémie ont pu être tirés également en gastroentérologie et en hépatologie. D'autre part, des progrès importants ont aussi été réalisés en dehors du Covid-19, dont une sélection est présentée dans cet article.

Advances in gastroenterology and hepatology 2020

The year 2020 has been dominated by the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, with important lessons learned also in gastroenterology and hepatology. Major advances, however, have also been made in other areas, a selection of which is highlighted in this article.

INTRODUCTION

L'année 2020 a été marquée par la pandémie du Covid-19 due au SARS-CoV-2, avec à ce jour plus de 65 millions d'infections et 1,5 million de décès documentés au niveau mondial. En Suisse, cela représente plus de 300 000 infections et 5 000 décès (coronavirus.jhu.edu, site consulté le 4 décembre 2020). Ce nouveau virus a sollicité les efforts conjoints de l'ensemble de notre système de santé, médecins, personnel soignant et chercheurs. Leurs efforts soutenus et coordonnés se focalisent notamment sur la recherche de nouveaux moyens thérapeutiques et sur le développement de vaccins efficaces.

Pour les premiers enseignements acquis en gastroentérologie et en hépatologie, concernant le Covid-19, nous nous référons aux articles cités ci-après.¹⁻⁷

En résumé, nous savons aujourd'hui que:

1. Le Covid-19 peut être accompagné de symptômes digestifs et de perturbations des tests hépatiques. Mais ceux-ci, hormis l'anosmie et la dysgueusie caractéristiques, ne sont généralement pas au premier plan des manifestations cliniques.
2. Les procédures et mesures de protection en endoscopie peuvent être adaptées afin de garantir une prise en charge sécuritaire pour les patients ainsi que les équipes médicales et de soins.
3. L'âge et les comorbidités semblent impacter davantage l'évolution et le pronostic du Covid-19 que les traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les hépatopathies auto-immunes ou après transplantation

hépatique (cf., par exemple, la base de données internationale SECURE-IBD pour les MICI, covidibd.org). La recommandation générale, à nuancer au cas par cas, est donc de ne pas modifier de manière préemptive les traitements en cours.

Des questions importantes restent à clarifier, par exemple si une transmission du SARS-CoV-2 par des matières fécales, théoriquement possible, contribue d'une manière significative à la pandémie. La physiopathologie de l'hépatite souvent observée chez les patients avec Covid-19 reste également à éclaircir. En plus, l'impact de la pandémie sur les programmes de dépistage précoce du cancer colorectal et du carcinome hépatocellulaire (CHC) ainsi que la prise en charge des lésions cancéreuses précoces du tube digestif et hépato-pancréatico-biliaires sont encore difficiles à estimer.

Des progrès importants ont aussi été réalisés en dehors du Covid-19. Ils sont décrits ci-après.

TIMING DE L'ENDOSCOPIE POUR LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES

Le timing de l'endoscopie pour les hémorragies digestives hautes reste controversé. Les recommandations internationales proposent de réaliser une endoscopie diagnostique et thérapeutique dans les 24 heures, suivant l'hémorragie ou l'admission à l'hôpital (⁸ et références citées dans cet article), ceci sans qu'un niveau de preuve élevé ait permis de confirmer le bénéfice sur la mortalité et la durée d'hospitalisation de cette attitude. La décision du timing de l'endoscopie est actuellement basée essentiellement sur une évaluation avant l'examen qui permet de classer les patients à haut et bas risques de mortalité et de récurrence hémorragique, en s'appuyant en particulier sur le score de Glasgow-Blatchford.⁹ Chez les patients à haut risque, le bénéfice d'une endoscopie très précoce est remis en question en raison d'un risque accru causé par l'absence d'optimisation hémodynamique et l'absence de contrôle des comorbidités, avant l'examen endoscopique qui peut être gêné par la quantité de sang frais. Jusqu'à présent, les études publiées ne permettent pas, du fait de biais méthodologiques, de répondre à cette question importante.

Lau et coll. ont inclus dans leur étude prospective 516 patients à haut risque de décès et de récurrence hémorragique (score de Glasgow-Blatchford ≥ 12).¹⁰ Les patients étaient randomisés en 2 bras: endoscopie urgente réalisée dans les 6 heures suivant la consultation de gastroentérologie et endoscopie précoce réalisée entre 6 et 24 heures suivant la consultation. Les patients hospitalisés pour choc hémorragique et ceux dont l'instabilité hémodynamique persistait après remplissage initial étaient exclus de l'étude. Les résultats principaux

^aService de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne
florent.artru@chuv.ch | montserrat.fraga@chuv.ch | sebastien.godat@chuv.ch
alain.schoepfer@chuv.ch | darius.moradpour@chuv.ch

étaient: 1) l'absence de bénéfice de survie à 30 jours dans le groupe endoscopie urgente (23 décès, 8,9%) en comparaison au groupe endoscopie précoce (17 décès, 6,6%; $p = 0,34$); et 2) l'absence de différence de récurrence hémorragique.

Cette étude suggère que, même chez les patients à haut risque de mortalité et de récurrence hémorragique, il n'est pas utile de réaliser un geste dans les heures immédiates suivant le diagnostic, ce qui permet ainsi d'optimiser la prise en charge médicale de l'hémorragie et des comorbidités. Le délai de 24 heures pour la réalisation d'un geste d'hémostase endoscopique, mis à part les patients en choc hémorragique ou toujours instables après prise en charge médicale, semble donc être confirmé par cette étude de haute qualité méthodologique.

DRAINAGE ENDOSCOPIQUE DE LA CHOLÉCYSTITE AIGÜE CHEZ LES PATIENTS NON ÉLIGIBLES À LA CHOLÉCYSTECTOMIE

Durant cette période de pandémie, l'évolution des procédures en endoscopie interventionnelle s'est poursuivie dans ce domaine en constante progression. Afin d'illustrer ces développements, une étude parue dans le courant 2020 vient confirmer un nouveau paradigme de prise en charge de la cholécystite aiguë chez les patients non éligibles à une prise en charge chirurgicale.¹¹ Cet essai contrôlé et randomisé multicentrique consistait à comparer le drainage de la vésicule biliaire par endosonographie (EUS-GBD) au drainage traditionnel par voie percutanée (PT-GBD). La plupart des drainages endoscopiques ont été effectués au niveau du duodénum avec des stents métalliques d'apposition. Les résultats obtenus, sur une analyse de 80 patients, montrent une supériorité clinique de l'EUS-GBD comparé au PT-GBD pour les patients qui ne sont pas candidats à une cholécystectomie. En effet, le taux d'événements indésirables s'est révélé de 25,6 versus 77,5% à 1 an en faveur de l'EUS-GBD ($p < 0,001$), avec un taux de réintervention après 30 jours de 2,6 versus 30,0% ($p = 0,001$), de nombre de réadmissions de 15,4 versus 50,0% ($p = 0,002$) et de cholécystite récidivante de 2,6 versus 20,0% ($p = 0,029$). Le confort des patients était aussi meilleur dans le groupe EUS-GBD, pour des taux de succès technique, clinique et de mortalité à 30 jours identiques.

Ces résultats concernant l'EUS-GBD, réalisée pour la première fois en 2007,¹² confirment d'autres données précédentes, rétrospectives, qui ne retrouvaient également pas de différence statistique pour le taux de conversion en chirurgie ouverte.^{13,14} En se basant sur la littérature actuelle, complétée par les guidelines de Tokyo de 2018,¹⁵ l'EUS-GBD a le potentiel pour devenir la procédure de choix dans le drainage de la vésicule biliaire chez les patients non candidats à une chirurgie, à condition d'être effectuée dans un centre expert, après évaluation multidisciplinaire.

PRIX NOBEL POUR LA DÉCOUVERTE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C

Un highlight incontestable de l'année 2020 a été l'attribution du prix Nobel de médecine à Harvey J. Alter, Michael Houghton

et Charles M. Rice, honorant ainsi un succès majeur de la médecine moderne. L'hépatite C chronique est une des premières causes d'hépatite chronique, de cirrhose et de CHC au niveau mondial. Elle touche aujourd'hui environ 70 millions d'individus et cause 500 000 décès chaque année. Harvey J. Alter a reconnu, dans les années 1970, l'existence d'une forme d'hépatite, notamment post-transfusionnelle, distincte des hépatites A et B («non-A, non-B hepatitis»),¹⁶⁻¹⁸ et a préparé le terrain qui a permis à Michael Houghton et ses collègues d'identifier le VHC, par une approche moléculaire novatrice, et de développer un premier test diagnostique pour l'hépatite C.^{19,20} Le VHC est ainsi le premier agent infectieux à avoir été découvert grâce à des méthodes moléculaires, sans avoir été visualisé ou cultivé préalablement. Cette découverte a permis de diminuer le risque d'hépatite post-transfusionnelle de 1:15-1:100 unités transfusées à 1:2000000-1:10000000 en quelques années. Charles M. Rice et ses collègues ont créé le premier clone infectieux de ce virus et ont formellement démontré qu'il était la cause de l'hépatite C.²¹ Ces travaux, ainsi que le système de replicon établi par Volker Lohmann et Ralf Bartenschlager, ont permis le développement des nouveaux antiviraux à action directe qui ont révolutionné la prise en charge de l'hépatite C chronique et qui permettent aujourd'hui une guérison avec des traitements oraux bien tolérés de 8 à 12 semaines.²² Des défis majeurs persistent néanmoins dans ce domaine, notamment en ce qui concerne l'identification des personnes infectées et leur accès aux soins.²³

RNAi POUR LA PORPHYRIE AIGÜE INTERMITTENTE

Les porphyries hépatiques représentent un groupe de maladies rares, caractérisées par des attaques neuroviscérales, des symptômes chroniques incapacitants et des complications à long terme.²⁴ L'induction de l'acide aminolévulinique synthase 1 (ALAS1) est centrale à leur physiopathologie, résultant de l'accumulation d'intermédiaires neurotoxiques de la synthèse de l'hème, l'ALA et la porphobilinogène, responsables des manifestations cliniques de la maladie.

Une étude de phase 3 a investigué le givosiran, un small interfering RNA (siRNA) bloquant la synthèse de l'ALAS1.²⁵ 94 patients avec une porphyrie hépatique aiguë, dont la majorité était atteinte d'une porphyrie aiguë intermittente, ont été randomisés à une administration sous-cutanée mensuelle de givosiran versus placebo pour 6 mois. Le traitement par givosiran a réduit l'occurrence de crises de porphyrie de 74%, a amélioré plusieurs issues secondaires et a eu un impact bénéfique significatif sur la qualité de vie des patients. Les données de la prolongation de l'étude en mode ouvert ont été présentées récemment et confirment ces observations. Il est néanmoins important de noter la survenue d'effets indésirables rénaux et hépatiques chez certains patients, dont le mécanisme reste à étudier.

Cette étude représente une avancée importante pour une maladie rare, avec des alternatives thérapeutiques limitées, et a permis, après le patisiran, pour le traitement de l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine, l'approbation d'un deuxième traitement systémique par RNA interference (RNAi).

DU NOUVEAU DANS LE TRAITEMENT SYSTÉMIQUE DU CHC AVANCÉ

Dans le contexte d'urgence et de mise sous pression de notre système de santé dues au Covid-19, alors que certains gestes médicaux non urgents ont pu aisément être reportés, à l'inverse, les soins apportés à nos patients souffrant de maladies chroniques n'ont pu être suspendus. Un exemple concret, celui du dépistage précoce du CHC et de sa prise en charge multidisciplinaire qui nécessite l'expertise conjointe de gastro-entérologues et d'hépatologues, chirurgiens, radiologues, oncologues, radiothérapeutes et pathologistes.²⁶

Le CHC se développe majoritairement sur un terrain de cirrhose avec une incidence en augmentation constante et marquée sur ces dernières années. Il représente l'une des premières causes de mortalité par cancer, avec plus de 800 000 décès annuels au niveau mondial.²⁷ La stratégie de dépistage par imagerie abdominale semestrielle vise un diagnostic à un stade précoce, ce qui permet une approche curative, avec comme principales options la chirurgie, la transplantation hépatique ou la thermoablation. Malheureusement, un grand nombre de patients est encore diagnostiqué à un stade avancé, lorsque seule une approche palliative reste possible. Les options thérapeutiques systémiques de première ligne restaient jusqu'à présent limitées au sorafénib²⁸ et, plus récemment, au lenvatinib.

Une étude parue en 2020 a défini un nouveau palier dans le traitement systémique de première ligne du CHC avancé.²⁹ Dans cette étude randomisée multicentrique et prospective, deux groupes similaires de patients ont été comparés. Seuls des patients présentant une cirrhose compensée (Child-Pugh A) étaient inclus et tous ont eu une évaluation endoscopique préalable (varices ?). Le premier groupe (n = 135) bénéficiait d'une approche thérapeutique conventionnelle par sorafénib. Il était comparé à un second collectif de patients bénéficiant d'une approche thérapeutique associant l'atézolizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur PD-L1 exprimé à la surface des cellules tumorales, et le bévaccizumab, un anticorps anti-VEGF, utilisé de longue date en oncologie (n = 336). L'atézolizumab bloque l'interaction de PD-L1 avec son récepteur PD1 situé à la surface lymphocytaire T. Il s'ensuit une augmentation de la réponse lymphocytaire T antitumorale. Le bévaccizumab agit sur la néoangiogenèse et donc sur la progression tumorale.

Finn et coll. démontrent une augmentation statistiquement significative de la survie globale à 12 mois des patients ayant

bénéficié de la combinaison atézolizumab et bévaccizumab (67,2%), en comparaison avec le sorafénib seul (54,6%). De manière tout aussi importante, la survie sans progression tumorale ainsi que la qualité de vie des patients ont été impactées de manière favorable par le traitement combiné. L'effet secondaire majeur et le plus fréquemment constaté a été la survenue d'une hypertension artérielle de grade 3 à 4 chez 15% des patients traités par atézolizumab et bévaccizumab.

En conclusion, l'approche combinée par anti-PD-L1 et anti-VEGF se présente comme prometteuse pour les patients souffrant d'un CHC à un stade avancé. Néanmoins, dans la situation sanitaire actuelle et face au pronostic sombre des patients avec CHC avancé, il reste primordial de continuer d'assurer une stratégie de diagnostic précoce du CHC par imagerie abdominale semestrielle pour tout patient à risque.³⁰

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

Remerciements : Les auteurs souhaitent remercier vivement Mme Malika Salhi pour son excellente assistance éditoriale.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le Covid-19 peut être accompagné de symptômes digestifs et de perturbations des tests hépatiques
- Les procédures en endoscopie peuvent être adaptées en cette période de pandémie, afin de garantir une prise en charge sécuritaire pour les patients ainsi que pour les équipes médicales et de soins
- En cas d'hémorragie digestive haute, mis à part les patients en choc hémorragique ou toujours instables après prise en charge médicale, un geste d'hémostase endoscopique doit être réalisé dans les 24 heures
- Le drainage de la vésicule biliaire par endosonographie représente une alternative intéressante au drainage traditionnel par voie percutanée, pour les patients avec une cholécystite aiguë non éligibles à une prise en charge chirurgicale
- Le givosiran représente un traitement prometteur de la porphyrie aiguë intermittente
- L'association de l'atézolizumab et du bévaccizumab définit un nouveau palier dans le traitement systémique de première ligne du CHC avancé

1 Golshayan D, Aubert JD, Hullin R, et al. Infection à SARS-CoV-2 et transplantation d'organes solides. *Rev Med Suisse* 2020;16:815-8.

2 Negro F, Moradpour D. COVID-19 et hépatologie. *Rev Med Suisse* 2020;16:1535-6.

3 Restellini S, Buyse S, Godat S, et al. Prise en charge des patients avec maladies digestives et hépatiques durant la pandémie Covid-19. *Rev Med Suisse* 2020;16:845-8.

4 Schoepfer AM, Scharl M. COVID-19 aus der Sicht der Gastroenterologie.

Schweizer Gastroenterologie 2020;1:65-67.

5 **Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep* 2020;2:100169.

6 **Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020;72:287-304.

7 **Sultan S, Altayar O, Siddique SM,

et al. AGA Institute Rapid Review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020;159:320-34.

8 Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019;171:805-22.

9 Blatchford O, Murray WR, Blatchford

M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.

10 *Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2020;382:1299-308.

11 *Teoh AYB, Kitano M, Itoi T, et al. Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1).

- Gut 2020;69:1085-91.
- 12 Baron TH, Topazian MD. Endoscopic transduodenal drainage of the gallbladder: implications for endoluminal treatment of gallbladder disease. *Gastrointest Endosc* 2007;65:735-7.
- 13 Siddiqui A, Kunda R, Tyberg A, et al. Three-way comparative study of endoscopic ultrasound-guided transmural gallbladder drainage using lumen-apposing metal stents versus endoscopic transpapillary drainage versus percutaneous cholecystostomy for gallbladder drainage in high-risk surgical patients with acute cholecystitis: clinical outcomes and success in an international multicenter study. *Surg Endosc* 2019;33:1260-70.
- 14 Luk SW, Irani S, Krishnamoorthi R, et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy for high risk surgical patients with acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019;51:722-32.
- 15 Mori Y, Itoi T, Baron TH, et al. Tokyo Guidelines 2018: management strategies for gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:87-95.
- 16 Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med* 1972;77:691-699.
- 17 Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975;292:767-70.
- 18 Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1978;1:459-63.
- 19 Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
- 20 Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
- 21 Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, et al. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science* 1997;277:570-4.
- 22 Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol* 2015;62:S87-99.
- 23 Moradpour D, Grakoui A, Manns MP. Future landscape of hepatitis C research: basic, translational and clinical perspectives. *J Hepatol* 2016;65:S143-55.
- 24 Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. EXPLORE: A prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. *Hepatology* 2020;71:1546-58.
- 25 *Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 2020;382:2289-301.
- 26 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
- 27 Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683-91.
- 28 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
- 29 *Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
- 30 **Goossens N, Toso C, Heim MH. Management of hepatocellular carcinoma: SASL Expert Opinion Statement. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20296.

* à lire

** à lire absolutement

Gériatrie

Dre DAPHNÉ GERMANN^a, Dre CAMILLE COCHET^a, Dre YANA APOSTOLOVA^a, Dre LUIGIA FRATANGELO^a,
Dre MARIANGELA GAGLIANO^a, Dr SYLVAIN NGUYEN^a et Pr CHRISTOPHE BÛLA^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 33-7

Plusieurs études publiées en 2020 ont relancé le débat concernant la prescription de statines chez certaines personnes âgées et très âgées. Malgré l'enthousiasme concernant les inhibiteurs du SGLT2, la prudence reste de mise chez les patients diabétiques âgés vulnérables et, surtout dépendants, peu ou pas représentés dans les études. La prise nocturne d'un traitement antihypertenseur semble plus efficace que diurne, mais attention à la prescription en cascade d'un diurétique de l'anse lorsqu'un traitement anticalcique est initié. La place des biomarqueurs, y compris plasmatiques, dans la stratégie diagnostique se renforce. Si les études de prévention des chutes ont montré des résultats variables, l'approche interventionnelle multimodale reste la référence.

Geriatric medicine: update 2020

Several studies published in 2020 showed new data supporting the prescription of statins in some old and very old patients. Despite the enthusiasm about SGLT-2 inhibitors, caution must remain in frail and dependent older diabetic patients who are not well represented in most studies. Antihypertensive treatment appears more beneficial when taken at night rather than in the morning but beware of the prescribing cascade of a diuretic when a new prescription of a calcium channel blocker. Biomarkers, including plasmatic biomarkers, are becoming increasingly important in the diagnostic strategy of neurocognitive disorders. Finally, fall prevention studies showed heterogeneous results but multimodal interventions remain mainstream.

STATINES: ENTRE PRESCRIPTION ET DÉPRESCRIPTION

L'année 2020 a été riche en publications sur l'hypercholestérolémie et son traitement chez les personnes âgées.

La persistance du lien entre hypercholestérolémie et risque cardiovasculaire après 70 ans reste matière à débat. Une étude observationnelle danoise apporte quelques éléments de réponse.¹ Le lien entre hypercholestérolémie, athérosclérose (ATS) et infarctus du myocarde a été étudié chez les adultes entre 20 et 100 ans (n = 91 131, dont 15 % âgés de 70 à 100 ans, 57 % de femmes), sans ATS, diabète ou traitements hypocholestérolémiants préalables. L'augmentation du Low Density Lipoprotein (LDL) de 1,0 mmol/l était associée à une augmentation significative du risque d'infarctus (Hazard Ratio (HR): 1,25, intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %): 1,12-1,40 dans le groupe 70-79 ans, et HR: 1,28, IC 95 %: 1,08-1,52 dans le groupe

80-100 ans) et d'ATS (HR: 1,12 et 1,16, respectivement). Postulant, sous statines à dose modérée, une réduction du risque de 30 % pour l'infarctus et de 22 % pour l'ATS pour chaque diminution de 1,0 mmol/l de LDL, le nombre de patients à traiter durant 5 ans (NNT) afin d'éviter un événement était beaucoup plus faible chez les 70 à 100 ans par rapport aux plus jeunes, tant pour l'infarctus (NNT: 145 (70-79 ans) et 80 (80-100 ans) vs 439 pour les 50-59 ans) que pour l'ATS (NNT: 164 (70-79 ans) et 42 (80-100 ans) vs 345 pour les 50-59 ans).

Mais les hypolipémiants ont-ils encore un effet après 75 ans? Une revue systématique et méta-analyse de 29 essais randomisés et contrôlés a justement étudié l'effet de ces traitements (statines (55 %), ézetimibe (29 %) et inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) (16 %)) chez des patients âgés de 75 ans et au-delà (n = 21 942).² Les hypocholestérolémiants étaient associés à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (risque relatif (RR): 0,74; IC 95 %: 0,61-0,89), indépendamment du type de traitement (statines vs autres). À noter que la majorité des essais inclus étaient en prévention secondaire.

Qu'en est-il des statines en prévention primaire chez les personnes âgées? Une étude rétrospective d'une cohorte de vétérans américains, âgés de 75 ans et plus, a investigué l'association entre nouvelle prescription de statines en prévention primaire et mortalité (n = 326 981, âge moyen 81,1 ± 4,1 ans, 97 % d'hommes, 91 % de Caucasiens).³ Durant un suivi de près de 7 ans, les vétérans nouvellement traités par statines avaient une mortalité toutes causes confondues réduite de 25 % (différence de taux d'incidence (DTI) pour 1000 patients-année: -19,5; HR: 0,75; IC 95 %: 0,74-0,76), une mortalité cardiovasculaire réduite de 20 % (DTI: -3,1; HR: 0,8; IC 95 %: 0,78-0,81) et une réduction de 8 % de survenue d'événements cardiovasculaires (DTI: -4,1; HR: 0,92; IC 95 %: 0,91-0,94) par rapport aux vétérans sans statines. Les résultats concernant la mortalité étaient similaires chez les patients de 90 ans et plus (HR: 0,80; IC 95 %: 0,74-0,86 et HR: 0,82; IC 95 %: 0,72-0,94 pour la mortalité toutes causes et cardiovasculaire, respectivement) et dans le sous-groupe de patients souffrant de démence (HR: 0,73; IC 95 %: 0,70-0,76 et HR: 0,73; IC 95 %: 0,67-0,80, pour la mortalité toutes causes et cardiovasculaire). En revanche, la survenue d'infarctus du myocarde ou d'AVC ischémique n'était pas réduite chez ces deux sous-groupes.

Mais si ces études suggèrent des bénéfices associés à la prescription de statines, y compris à l'âge avancé et en prévention primaire, quel délai faut-il pour observer des bénéfices (Time To Benefit (TTB)) après leur introduction?⁴ Une méta-analyse publiée à la mi-novembre portant sur les patients âgés de 50 à 75 ans (8 essais randomisés contrôlés, 65383 patients, 66,3 % d'hommes) suggère un TTB de 2,5 ans.⁵

^aService de gériatrie et de réadaptation gériatrique, CHUV, 1011 Lausanne
daphne.germann@chuv.ch | camille.cochet@chuv.ch
yana.apostolova@chuv.ch | luigia.fratangelo@chuv.ch
maria-angela.gagliano@chuv.ch | sylvain.nguyen@chuv.ch
christophe.bula@chuv.ch

La question de l'arrêt des statines (déprescription) se pose aussi fréquemment. Une étude de cohorte s'est intéressée aux facteurs prédictifs de l'arrêt d'un traitement de statines en prévention primaire chez des patients de 65 ans et plus ($n = 13\,110$) admis en long séjour avec espérance de vie limitée ou démence avancée.⁶ L'incidence cumulative d'arrêt à 91 jours était de 31% (IC 95%: 30-32%) mais variait si les patients étaient identifiés comme en fin de vie/soins palliatifs ou pas (52 vs 25%). Les facteurs prédictifs d'arrêt des statines étaient les marqueurs de mauvais pronostic (polymorbidité, démence avancée, dépendance, polymédication), tandis qu'obésité, insuffisance cardiaque ou admission depuis un contexte non hospitalier diminuaient la probabilité d'arrêt.

Cette étude met en lumière nos difficultés pour déprescrire malgré les évidences d'amélioration de la qualité de vie sans augmentation de la mortalité chez les patients dont l'espérance de vie est inférieure à une année.⁷ Ces facteurs, mis en évidence dans une revue récente des guidelines sur les statines chez les personnes âgées, sont présentés dans le **tableau 1**.⁸

La question de la prescription et de la déprescription des statines chez les personnes âgées reste un sujet chaud. Ces différentes études ainsi que l'arrivée progressive de nouvelles cohortes âgées souffrant de moins de comorbidités entretiennent le débat. La **figure 1** propose un algorithme décisionnel pour nous aider dans cette réflexion vers une décision – idéalement – partagée, en attendant la publication d'essais en cours (STAREE et PREVENTABLE) incluant cette fois des patients de 75 ans et plus.

DIABÈTE: QUELLES IMPLICATIONS DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT POUR LES PATIENTS ÂGÉS?

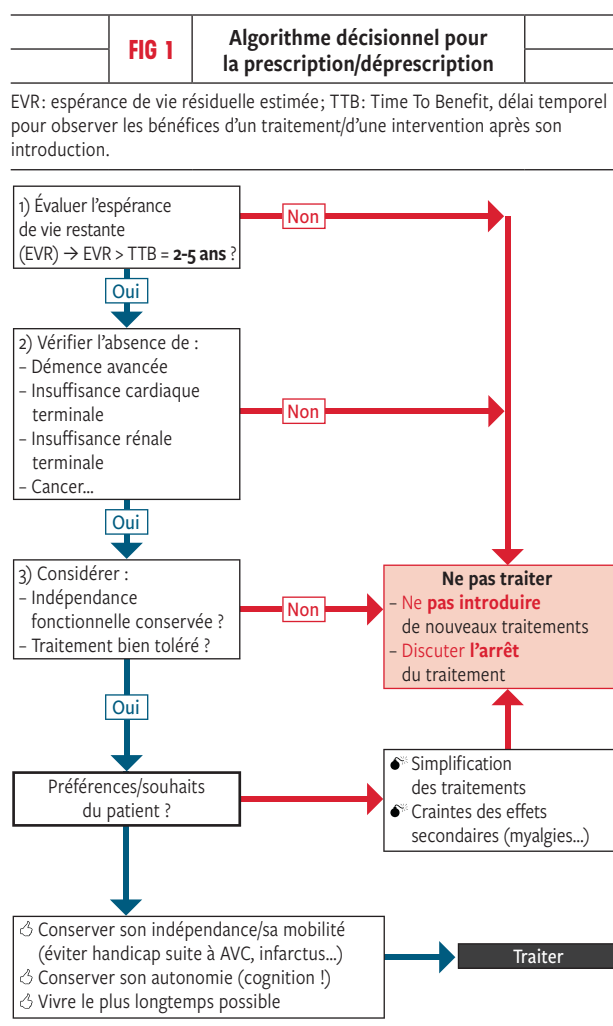
Les récentes études EMPA-REG OUTCOME, DAPA HF, CREDENCE et LEADER ont montré une diminution des événements cardiovasculaires ou rénaux chez les diabétiques

TABEAU 1 Décision thérapeutique et statines

EMS: établissement médico-social; QRISK2, PCE, Framingham Risk Evaluator: calculateurs de risque cardiovasculaire.

Considérer «prescrire»	Considérer «déprescrire/ne pas prescrire»
Évaluation par le médecin: Calculer le risque cardiovasculaire (SCORE, QRISK2, PCE ou Framingham Risk Evaluator)	Évaluation par le médecin: <ul style="list-style-type: none"> • Espérance de vie estimée < 2,5 ans (fin de vie, soins palliatifs, maladie en stade terminal, démence avancée, insuffisance rénale terminale, insuffisance cardiaque, cancer terminal, fragilité importante), patients dépendants • Résident d'EMS • Polymorbidité • Polymédication • Effets secondaires des statines
Priorités du patient: <ul style="list-style-type: none"> • Désir de vivre le plus longtemps possible • Éviter le handicap dû à des événements cardiovasculaires (AVC, insuffisance cardiaque, multiples hospitalisations) 	Priorités du patient: <ul style="list-style-type: none"> • Souhait de simplifier sa médication • Meilleure fonction physique possible • Crainte des effets secondaires musculaires

(Adapté de réf. 4-8,14).



(Adaptée de réf. 4,8).

de type 2 sous traitement par inhibiteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine) ou agoniste du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (liraglutide, sémaglutide, exénatide).⁹⁻¹² Le mécanisme protecteur postulé serait indépendant de l'effet hypoglycémiant, via une inhibition de l'inflammation cardiovasculaire et de la fibrose, une diminution de la rétention hydrosodée et de l'hyperfiltration glomérulaire. Dans ce contexte, les nouvelles recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) proposent, en plus de la metformine et indépendamment de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA1c), l'adjonction précoce d'un inhibiteur du SGLT2 ou d'un agoniste du GLP-1 chez les patients avec une maladie cardiovasculaire ou une ATS avérées, une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale chronique ou qui sont à haut risque d'événements cardiovasculaires (> 55 ans avec sténose coronarienne, carotidienne, des membres inférieurs > 50% ou hypertrophie ventriculaire gauche).¹³

Outre la présence d'une maladie cardiovasculaire, les objectifs de traitement et le choix de la 2^e ligne de traitement doivent tenir compte des préférences du patient, de son état fonctionnel, du profil d'effets secondaires et des coûts (**tableau 2**).¹⁴ Ainsi, ces recommandations sont applicables aux patients

TABLEAU 2

Proposition de prise en charge du
diabète de type 2 chez la personne âgée

GLP1 : glucagon-like peptide-1 ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; IC : insuffisance cardiaque ; iDPP4 : inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase 4 ; IMC : indice de masse corporelle ; IRC : insuffisance rénale chronique ; iSGLT2 : inhibiteur du transporteur sodium-glucose 2 ; MCV : maladie cardiovasculaire.

Mesures hygiéno-diététiques, activité physique et nutrition

HbA1c et glycémies cibles selon l'état de santé du patient

Patient robuste 7,0-7,5% 5,0-8,0 mmol/l	Patient vulnérable 7,5-8,0% 5,5-9,0 mmol/l	Patient dépendant 7,5-8,5% 5,5-11,0 mmol/l
1 ^{er} choix de traitement médicamenteux : metformine ^a		
<ul style="list-style-type: none"> Si MCV ou à haut risque de MCV : analogue du GLP1^c ou iSGLT2^b Si IC ou IRC : iSGLT2^b ou analogue du GLP1^c 		
2 ^e ligne de traitement si metformine ou thérapie combinée insuffisante		
iSGLT2 ^b ou analogue du GLP1 ^c ou iDPP4 ^d Insuline	(iSGLT2 ^b ou analogue du GLP1 ^c) ? ou iDPP4 Insuline	(iDPP4) Insuline

Contre-indications :

^a metformine si clairance < 30 ml/min^b iSGLT2 si clairance < 45 ml/min pour l'empagliflozine et la dapagliflozine ; la canagliflozine est autorisée si la clairance se situe entre 30 et 45 ml/min si l'albuminurie est > 300 mg/g^c GLP1 si IMC < 35 kg/m²^d iDPP4 seulement en l'absence d'analogue du GLP1

Remarques :

Inhibiteurs du SGLT2 : risque d'hypotension orthostatique et d'infection urinaire

Analogue du GLP1 : effets indésirables gastro-intestinaux

Inhibiteur de la DPP4 : linagliptine (Trajenta) : pas d'adaptation par rapport à la fonction rénale

sitagliptine (Januvia) : max 50 mg si clairance < 45 ml/min
max 25 mg si clairance < 30 ml/min

Analogue du GLP1 : soumis à la prescription du spécialiste en endocrinologie

(Adapté de réf. 13,14).

âgés robustes, mais sont à évaluer avec prudence chez les patients âgés vulnérables, voire contre-indiquées chez les patients âgés dépendants.

Malgré l'enthousiasme déclenché par les bénéfices, notamment cardiovasculaires, des inhibiteurs du SGLT2, la prudence reste de mise chez les patients âgés vulnérables et, surtout dépendants, peu ou pas représentés dans ces études.

Réévaluer régulièrement (tous les 6 à 12 mois) les traitements, leur tolérance et les objectifs avec le patient diabétique reste une stratégie payante.

HYPERTENSION : DÉPRESCRIPTION, PRESCRIPTION,
ET CASCADE THÉRAPEUTIQUE

L'essai randomisé contrôlé ouvert OPTIMISE a évalué l'interruption d'un traitement antihypertenseur (anti-HTA) sur la tension artérielle systolique (TAS) chez des patients âgés de plus de 80 ans et sous au moins 2 molécules (n = 569, âge moyen : 84,8 ans, 48,5% de femmes).¹⁵ Dans cette étude de non-infériorité à 12 semaines, la réduction du traitement n'était pas

associée à un moins bon contrôle tensionnel (86,4 vs 87,7% avec cible TAS < 150/90 mmHg). Les événements indésirables étaient augmentés mais de manière non significative par rapport au groupe contrôle (4,3 vs 2,4% ; RR : 1,72 ; IC 95% : 0,7-4,3). Un tiers (34%) des participants du groupe intervention ont dû reprendre leur traitement anti-HTA à la 12^e semaine.

Dans une étude rétrospective communautaire chez les patients âgés (n = 339 019, âge moyen : 74,5 ans, 56,5% de femmes), l'introduction d'un anticalcique (quels que soient la molécule et le dosage) était associée à un risque accru de cascade thérapeutique sous forme d'adjonction d'un diurétique 1,7 à 2,2 fois plus souvent dans l'année qui suivait qu'après introduction d'un IECA, d'un sartan ou de tout autre nouveau médicament.¹⁶

L'étude prospective randomisée, contrôlée, multicentrique HYGIA a comparé l'effet de la prise du traitement anti-HTA au coucher versus au lever sur la réduction du risque cardiovasculaire (n = 19 084, 44% de femmes, âge moyen : 60,5 ans, suivi de 6,3 ans).¹⁷ La prise nocturne était associée à un meilleur contrôle tensionnel et à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires (HR : 0,55 ; IC 95% : 0,50-0,61), ainsi que d'AVC, infarctus, décès cardiovasculaire, insuffisance cardiaque et artériopathie périphérique. L'hypothèse serait un meilleur contrôle de la TA nocturne se rapprochant de la situation physiologique de dipper durant le sommeil.

Face à tout nouveau symptôme ou signe chez un patient âgé, se souvenir de rechercher en priorité l'éventuel médicament coupable pour éviter une prescription en cascade. Tenter la déprescription et conseiller une prise du traitement antihypertenseur complètent cette panoplie d'interventions réalisables avec bénéfices potentiels importants.

Espérons que les résultats de l'étude HYGIA, récemment mis en doute, soient confirmés !

COGNITION

Une revue systématique s'est intéressée à la performance (sensibilité (Se) et spécificité (Sp) médianes) des tests de dépistage chez les personnes âgées avec suspicion de troubles cognitifs.¹⁸ Le Mini-Mental State Examination (Se : 0,88 ; Sp : 0,94), le Montréal Cognitive Assessment (Se : 0,94 ; Sp : 0,94) et le test de l'horloge (Se : 0,79 ; Sp : 0,88) figuraient parmi les meilleurs tests pour distinguer les patients avec démence de type Alzheimer (DTA) de ceux avec cognition normale. Leurs performances étaient moins bonnes pour distinguer entre DTA et Mild Cognitive Impairment (MCI).

Un essai randomisé contrôlé pragmatique n'a pas montré de bénéfices ni d'inconvénients du dépistage des DTA dans une population communautaire (n = 4005, âge médian : 74,2 ans, 66% de femmes, 67% de Caucasiens), en particulier en termes d'anxiété et de dépression.¹⁹ Ces résultats confirment ceux d'une étude précédente qui avait montré que le diagnostic de DTA avait permis de diminuer significativement l'anxiété chez les patients et leurs conjoints, sans augmenter leur risque de dépression.²⁰

Une revue systématique a évalué les performances des examens complémentaires dans le diagnostic des DTA.²¹ Les examens de neuro-imagerie par PET amyloïde (Se: 0,91; Sp: 0,92), PET-FDG (Se: 0,89; Sp: 0,74) et IRM (Se: 0,91; Sp: 0,89) avaient de bonnes performances, contrairement aux biomarqueurs. La combinaison de l'imagerie cérébrale avec les biomarqueurs céphalorachidiens n'a pas été analysée dans cette étude. Cependant, une étude préliminaire de la P-tau 217, un marqueur plasmatique de la maladie d'Alzheimer, a montré des performances très prometteuses.²²

Sur le plan pharmacologique, une revue systématique a montré un gain cognitif modeste du traitement par inhibiteurs de la cholinestérase (ICHÉ) ou la mémantine à 3 mois, sans amélioration fonctionnelle et au prix de retrait thérapeutique en raison d'effets secondaires.²³ Concernant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence, les données étaient insuffisantes, tant pour les procognitifs, les neuroleptiques, les antidépresseurs que les antiépileptiques.²³ Cette étude tend à confirmer l'utilité limitée des procognitifs.

Dans ce contexte, une étude rétrospective longitudinale, en établissements médico-sociaux (EMS) (n = 37 106, 77% de sujets âgés de plus de 80 ans, 76% de femmes, 79% de Caucasiens) a montré que la déprescription des ICHÉ n'était pas associée à un risque augmenté de transfert aux urgences, d'hospitalisation ou de mortalité (OR ajusté: 1,0; IC 95%: 0,95-1,07), mais l'était à une diminution significative du risque de chute et fracture (OR ajusté: 0,65; IC 95%: 0,56-0,73).²⁴

Si les données concernant les marqueurs plasmatiques se confirment, cette étude pourrait bien marquer un tournant dans la stratégie diagnostique des troubles neurocognitifs majeurs. En attendant, la stratégie diagnostique actuelle paraît confortée, quand bien même les réponses thérapeutiques restent désespérément frustrantes. Un article récent passe en revue ces aspects.²⁵

CHUTES ET FRACTURES

Qui n'a jamais été confronté à une suspicion de fracture fémorale proximale (FFP) devant des coxalgies sans fracture à la radiographie? Une revue systématique et méta-analyse (n = 29 992 patients, 66% de femmes, âge moyen: 76,8 ans) révèle que les FFP occultes mais nécessitant un traitement chirurgical s'élèvent à 39% (IC 95%: 35-43%).²⁶ Dans cette analyse, les facteurs associés aux FFP occultes étaient: un âge supérieur à 80 ans, un traumatisme récent et une fracture «isolée» du grand trochanter. En cas de suspicion clinique de FFP avec une radiographie négative, les auteurs proposent de compléter le bilan par une IRM plutôt qu'un CT-scan, au vu d'une sensibilité de détection limitée à 89%.

Une fois le diagnostic de FFP établi, les études observationnelles rapportent qu'un traitement chirurgical précoce est associé à une diminution de la mortalité et des complications. Dans ce contexte, un récent essai randomisé et contrôlé multicentrique (n = 2970, 69% de femmes, âge moyen: 79 ans, 66% de sujets autonomes pour les activités de la vie quotidienne (AVQ)) montre qu'un traitement chirurgical dans les 6 heures suivant le diagnostic de fracture diminue de manière non significative la survenue de décès et complications à 90 jours (HR: 0,91; IC 95%: 0,72-1,14).²⁷ Par contre, cette prise en charge était associée à une diminution de survenue d'un état confusionnel aigu (HR: 0,72; IC 95%: 0,58-0,92) et d'infection urinaire, une mobilisation plus rapide, une meilleure antalgie et le gain d'une journée d'hospitalisation.

Quelle stratégie proposer afin de réduire l'incidence des chutes chez les personnes âgées? Plusieurs études apportent des pistes de réflexion. Un premier essai randomisé et contrôlé pragmatique dans une population communautaire à haut risque de chute (n = 506, âge moyen: 78 ans, 53% d'hommes) a évalué l'effet de séances de physiothérapie à l'aide d'un tapis de marche reproduisant des situations de déséquilibre par rapport à une prise en charge standard.²⁸ Après 3 mois, l'intervention a permis de diminuer les chutes avec blessures de manière significative (RR: 0,43; IC 95%: 0,22-0,75), mais pas le nombre de chutes (RR: 0,83; IC 95%: 0,63-1,09).

Un deuxième essai contrôlé non randomisé a étudié l'implémentation d'une «boîte à outils» de prévention des chutes par des infirmières en milieu hospitalier et qui intégrait des interventions evidence-based, ciblées sur les facteurs de risque spécifiques de chute et faisant intervenir les patients et leurs familles (n = 37 231, âge moyen: 60,9 ans, 53,5% de femmes).²⁹ Cette implémentation était associée à une diminution significative des chutes (adjusted rate ratio: 0,85; IC 95%: 0,75-0,96). En revanche, un troisième essai randomisé en cluster et contrôlé à domicile n'a pas montré de réduction du taux de fracture d'une intervention multifactorielle dans une population communautaire, comparée au dépistage des facteurs de risque de chute, voire à des conseils envoyés par courrier postal.³⁰ Une des limitations de cet essai réside dans l'utilisation de questionnaires autorapportés.

Des douleurs persistantes après une chute devraient inciter à pratiquer une IRM à la recherche d'une fracture occulte. Malgré certaines études négatives, l'arsenal de prévention des chutes s'est encore enrichi.

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

1 *Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL Cholesterol and Increased Risk of Myocardial Infarction and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Individuals Aged 70-100 Years: A Contemporary Primary Prevention

Cohort. *Lancet* 2020;396:1644-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32233-9.

2 *Gencer B, Marston NA, Im KA, et al. Efficacy and Safety of Lowering LDL Cholesterol in Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Rando-

mized Controlled Trials. *Lancet* 2020;396:1637-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1.

3 Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, et al. Association of Statin Use with All-Cause and Cardiovascular Mortality in US

Veterans 75 Years and Older. *JAMA* 2020;324:68-78.

4 Vilas Boas A, Selby K, Cornuz J, et al. Dépistages : que faire au-delà de 75 ans ? *Rev Med Suisse* 2020;16:2156-9.

5 Yourman LC, Censer SC, Boscardin J,

- et al. Evaluation of Time To Benefit of Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Adults Aged 50 to 75 Years: A Meta-Analysis. *JAMA Intern Med* 2020; epub ahead of print. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6084.
- 6 Thorpe CT, Sileanu FE, Mor MK, et al. Discontinuation of Statins in Veterans Admitted to Nursing Homes Near End of Life. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:2609-19.
- 7 Kutner JS, Batchford PJ, Taylor DH, et al. Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691-700.
- 8 Hawley CE, Roefaro J, Froman DE, et al. Statins for Primary Prevention in Those Aged 70 Years and Older: A Critical Review of Recent Cholesterol Guidelines. *Drugs Aging* 2019;36:687-99.
- 9 Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials. *Lancet* 2020;396:819-29.
- 10 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF). *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- 11 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CRE-DENCE). *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- 12 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER). *N Engl J Med* 2016; 375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- 13 Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment of Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2020;173:813-21. DOI: 10.7326/M20-2470.
- 14 Smith C, Rubli E, Senn N, et al. Patients âgés vulnérables au cabinet : comment les identifier et quelles ressources mobiliser ? *Rev Med Suisse* 2014;10:2077-80.
- 15 Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al. Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:2039-51. DOI: 10.1001/jama.2020.4871.
- 16 *Savage RD, Visentin JD, Bronskill SE, et al. Evaluation of a Common Prescribing Cascade of Calcium Channel Blockers and Diuretics in Older Adults With Hypertension. *JAMA Intern Med* 2020;180:643-51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.7087.
- 17 *Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: The Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019;ehz754. Disponible sur : doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754.
- 18 Hemmy LS, Linskens EJ, Silverman PC, et al. Brief Cognitive Tests for Distinguishing Clinical Alzheimer-Type Dementia From Mild Cognitive Impairment or Normal Cognition in Older Adults With Suspected Cognitive Impairment. *Ann Intern Med* 2020;172:678-87. DOI: 10.7326/M19-3889.
- 19 Fowler NR, Perkins AJ, Gao S, et al. Risks and Benefits of Screening for Dementia in Primary Care: The Indiana University Cognitive Health Outcomes Investigation of the Comparative Effectiveness of Dementia Screening (IUCHOICE) Trial. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:535-43. DOI: 10.1111/jgs.16247.
- 20 Carpenter BD, Xiong C, Porensky EK, et al. Reaction to a Dementia Diagnosis in Individuals with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:405-12.
- 21 Fink HA, Linskens EJ, Silverman PC, et al. Accuracy of Biomarker Testing for Neuropathologically Defined Alzheimer Disease in Older Adults With Dementia. *Ann Intern Med* 2020;172:669-77. DOI: 10.7326/M19-3888. PMID: 32340038.
- 22 *Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA* 2020;324:772-81.
- 23 Fink HA, Linskens EJ, MacDonald R, et al. Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia. *Ann Intern Med* 2020;172:656-68. DOI: 10.7326/M19-3887. PMID: 32340037.
- 24 Niznik JD, Zhao X, He M, et al. Risk for Health Events After Deprescribing Acetylcholinesterase Inhibitors in Nursing Home Residents With Severe Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:699-707. DOI: 10.1111/jgs.16241. PMID: 31769507.
- 25 **Livingston G, Huntley J, Sommerland A, et al. Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- 26 *Haj-Mirzaian A, Eng J, Khorasani R, et al. Use of Advanced Imaging for Radiographically Occult Hip Fracture in Elderly Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2020;296:521-31. DOI: 10.1148/radiol.2020192167.
- 27 HIP ATTACK Investigators. Accelerated Surgery Versus Standard Care in Hip Fracture (HIP ATTACK): An International, Randomised, Controlled Trial. *Lancet* 2020 ;395:698-708. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1.
- 28 Lurie JD, Zagaria AB, Ellis L, et al. Surface Perturbation Training to Prevent Falls in Older Adults: A Highly Pragmatic, Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2020;100:1153-62. DOI: 10.1093/ptj/pzaa023.
- 29 Dykes PC, Burns Z, Adelman J, et al. Evaluation of a Patient-Centered Fall-Prevention Tool Kit to Reduce Falls and Injuries. *JAMA Network Open* 2020;3:e2025889.
- 30 Lamb SE, Bruce J, Hossain A, et al. Screening and Intervention to Prevent Falls and Fractures in Older People. *N Engl J Med* 2020;383:1848-59.

* à lire

** à lire absolument

Gynécologie-obstétrique

Aide à l'arrêt du tabac en période périnatale : pourquoi et comment?

CATIA NUNNO PAILLARD^{a,b}, CLAUDIE GODARD^{b,c}, CORINNE WAHL^a, Pre BEGOÑA MARTINEZ DE TEJADA^{c,d} et Pr JEAN-PAUL HUMAIR^{a,c,d}

Rev Med Suisse 2021; 17: 38-41

Le tabagisme en Suisse, et particulièrement chez la femme enceinte, est un problème majeur de santé publique. Les problèmes de santé que rencontrent les femmes enceintes et leurs fœtus nécessitent une prise en soins spécifique pour le soutien à l'abstinence tabagique. Une consultation spécifique d'aide au sevrage tabagique durant la grossesse a été créée en mai 2019 à la maternité des HUG, avec le soutien de la Fondation privée des HUG et de Carrefour addictionS/Centre d'information pour la prévention du tabagisme de Genève. La création d'un réseau d'aide par les professionnels formés en tabacologie de base constitue une étape importante pour soutenir les femmes durant le sevrage tabagique.

Gynécology-obstetric

Perinatal smoking cessation support: why and how?

In Switzerland, tobacco smoking is a major public health problem, especially among pregnant women. Health problems encountered by pregnant women and their fetuses require specific care to assist smoking cessation. A specific consultation to support smoking cessation during pregnancy was created in May 2019 at the maternity ward of the University Hospitals of Geneva, with the support of the Fondation Privée des Hôpitaux Universitaires de Genève and Carrefour addictionS/CIPRET-Genève. The creation of a network of health professionals trained in smoking cessation is an important step to support women during their cessation process.

INTRODUCTION

Le tabagisme est un problème majeur de santé publique responsable d'une morbi-mortalité importante. En Suisse, le tabagisme provoque 9500 décès annuels, tous évitables.¹ Le tabagisme touche également les femmes enceintes et induit de nombreux problèmes de santé en période périnatale pour la mère et/ou l'enfant.²⁻⁵

Selon l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), entre 2011 et 2016, uniquement 7% des 1550 femmes interrogées auraient été fumeuses durant leur grossesse.⁶ Ce pourcentage est en nette diminution, en comparaison avec le rapport de Keller

et coll. sur la même population (13% en 2009).⁷ Pourtant, quelques recherches locales montrent une prévalence plus élevée, comme l'étude menée aux HUG en 2016, où 14% des 213 femmes interrogées étaient fumeuses au terme de la grossesse.^{7,8} Promouvoir l'abstinence de tabac en périnatalité, de la période périconceptionnelle jusqu'à la fin de la première année de vie de l'enfant, est devenu une mesure primordiale adoptée par d'autres pays comme la France ou la Belgique.^{4,9,10}

TABAGISME EN PÉRINATALITÉ

Le tabagisme est une addiction forte qui nécessite souvent une aide et un accompagnement par des professionnels formés dans ce domaine. De même, les soignants peinent à identifier les femmes qui n'arrivent pas à cesser de fumer en période périnatale,² et donc à les aider et les accompagner durant la grossesse. La formation du personnel de santé en désaccoutumance au tabac permet de donner des conseils adéquats précis et augmente le taux d'arrêt de la consommation tabagique.^{2,11} En effet, une méta-analyse a démontré l'effet positif et significatif de la formation en tabacologie des professionnels sur le taux d'abstinence continue du tabac suite à leurs interventions.¹¹

Avec ou sans aide, le taux d'arrêt du tabac chez les femmes enceintes serait de 46% aux États-Unis et entre 60 et 80% en Suisse mais avec une probable surestimation de ce dernier chiffre.^{7,8,12} La grossesse semble donner à la femme enceinte fumeuse une forte motivation extrinsèque due à des facteurs extérieurs, permettant d'arrêter de fumer plus facilement sans aide ni accompagnement.^{7,12,13}

D'autre part, ces différences de prévalence entre la population générale et la population des femmes enceintes peuvent aussi s'expliquer par la complexité de cette addiction en lien avec les changements métaboliques maternels durant la grossesse et le post-partum précoce et les facteurs psychosociaux.^{14,15} Une revue systématique précise que les interventions psychosociales augmentent le nombre de femmes abstinentes au terme de la grossesse (+ 35%) avec des résultats favorables pour les enfants.¹⁶ Les conseils les plus efficaces nécessitent qu'ils soient personnalisés et inclus dans des consultations spécifiques à la période périnatale.

Les substituts nicotiniques contribuent à l'abstinence tabagique des femmes enceintes, sans que des effets secondaires majeurs ne soient démontrés par cette médication (mortalité, avortements, prématurité, décès néonataux entre autres). En

^aCarrefour addictionS/CIPRET Genève, Rue Agasse 45, 1208 Genève, ^bHaute École de santé de Genève, Avenue de Champel 47, 1206 Genève, ^cService de médecine de premier recours, HUG, 1211 Genève 14, ^dFaculté de médecine, Département de santé communautaire, Université de Genève, 1211 Genève 4
catia.nunno-paillard@hesge.ch | claudie.godard@hcuge.ch
corinne.wahl@cipret.ch | begona.martinezdetejada@hcuge.ch
jean-paul.humair@cipret.ch

période périnatale, l'abstinence, avec l'aide des substituts nicotiniques, pourrait augmenter de 40%. Cependant, il serait préférable d'utiliser des substituts nicotiniques à courte durée d'action si les thérapies psychoéducatives ne suffisent pas.¹⁷ L'utilisation de substituts nicotiniques permettrait ainsi de réduire l'intoxication au monoxyde de carbone, particulièrement nocif pour le fœtus, ainsi que les autres substances toxiques du tabac.

Une récente revue de littérature a étudié les facteurs prédictifs de l'arrêt du tabac durant la grossesse et a conclu que les professionnels de santé devraient être particulièrement vigilants pour les femmes présentant les caractéristiques suivantes: bas niveau éducatif, statut socio-économique plus bas, multipare et célibataire, forte exposition au tabagisme passif, forte dépendance tabagique périconceptionnelle, consommation d'alcool périconceptionnelle ou durant la grossesse et faible confiance en soi d'être abstinent.¹⁸

UNE CONSULTATION SPÉCIALISÉE POUR LES FEMMES ENCEINTES

Bien que peu nombreuses, les études menées sur le tabagisme des femmes enceintes ont démontré une nécessité de prise en soins individualisée et interdisciplinaire.¹⁹ Jusqu'en avril 2019, aux HUG, les femmes enceintes ou accouchées, désireuses de cesser leur consommation de tabac, étaient dirigées à la consultation de tabacologie du Service de médecine de premier recours (SMPR). Cependant, seules quelques femmes enceintes se présentaient à cette consultation pour une aide au sevrage tabagique (30 femmes/an pour plus de 4000 naissances annuelles). Une étude belge a démontré que, même lorsque les femmes enceintes tabagiques sont adressées chez un tabacologue hors des services de la maternité, et malgré les aides financières étatiques possibles pour le sevrage tabagique, celles-ci ne consultent pas.¹⁴ Les auteurs concluent qu'il est important de proposer de tels services directement en maternité, en formant particulièrement les médecins et les sages-femmes en tabacologie.⁹

Ainsi, depuis le 27 mai 2019, le Service de consultation périnatale des HUG propose aux femmes enceintes tabagiques une consultation spécialisée par des sages-femmes formées en tabacologie de base en périnatalité et en entretien motivationnel. Cette consultation est ouverte à toutes les femmes désireuses d'avoir un soutien pour l'aide au sevrage durant la grossesse. Un médecin spécialisé en addictologie supervise les dossiers régulièrement et maintient une étroite collaboration avec les sages-femmes de l'unité. Ces personnes se réunissent régulièrement pour traiter les dossiers les plus complexes. Si l'addiction est jugée trop importante et nécessite un suivi spécialisé, la sage-femme adresse la patiente à l'unité du SMPR. Les protocoles et les parcours de soins ont été créés en collaboration entre l'unité périnatale et le SMPR.

Lors de sa première consultation en maternité, quel que soit le stade de la grossesse, il est proposé à toutes les femmes enceintes fumeuses qui le souhaitent une consultation spécialisée dont le premier rendez-vous dure environ 60 minutes. Les autres consultations de suivi durent entre 30 et 45 minutes. Les patientes sont suivies jusqu'à leur sortie de la

maternité. Ensuite, un entretien téléphonique est mis en place à 1, 3 et 6 mois post-partum afin d'évaluer l'effet de la consultation périnatale spécialisée.

Afin d'harmoniser les informations sur le sevrage tabagique en périnatalité, une formation pour les soignants des HUG a vu le jour dès la fin 2017. Ces cours de 8 heures sont proposés gratuitement par Carrefour addictionS/Centre d'information pour la prévention du tabagisme (CIPRET)-Genève en collaboration avec la maternité des HUG et sont ouverts à tous les professionnels de la maternité extra-muros. Sur la première partie de la journée, le personnel reçoit des informations actualisées sur le tabagisme en général et durant la période périnatale, ainsi qu'un bagage fourni de différentes méthodologies d'entretien. Durant l'après-midi, des pratiques simulées ont lieu. Quatre différents scénarios sont exploités: à tous les stades de la grossesse et du post-partum précoce, ainsi que 4 différents stades de motivations des patientes (standardisées). À ce jour, plus de 90 participants ont été formés sur le canton de Genève dont 90% de sages-femmes et 10% de médecins. Tout professionnel de la périnatalité formé pourra ainsi identifier, adresser, aider ou soutenir les femmes désireuses d'avoir de l'aide durant la grossesse.

SUIVI DES PATIENTES ENCEINTES

Entre mai 2019 et avril 2020, 73 patientes ont consulté pour obtenir de l'aide au sevrage tabagique. Parmi elles, 54 patientes qui ont déjà accouché et ont été suivies durant le post-partum (24 sur une période de 6 mois, 23 sur 3 mois et 7 sur 1 mois), 9 qui sont toujours enceintes (en cours de suivi) et 10 dont le suivi a été interrompu (mort in utero, fausse couche ou perdue de vue).

Sur cet échantillon, nous avons pu observer que 23 (43%) ne fumaient plus à l'accouchement, 17 (35%) étaient toujours abstinentes à 1 mois, et que 12 (33%) également à 3 mois. À noter que 8 femmes sont abstinentes à 6 mois (3 patientes supplémentaires ont arrêté de fumer à 6 mois post-partum).

Parmi les 57 suivis effectués ou en cours, les substituts nicotiniques ont été proposés 52 fois, sous différentes formes. Seules 17 patientes (30%) y ont eu recours et 40 patientes (70%) ont diminué ou stabilisé leur consommation ou arrêté de fumer sans substituts.

SUITE DU PROJET: UN SUIVI POSTNATAL

Le tabagisme actif et passif reste une priorité de santé publique à ce jour. Cette parenthèse d'abstinence dans la vie d'une femme est importante et elle peut entraîner des modifications de comportements importants dans la période postnatale. À ce sujet, les données sont hétérogènes. Les taux d'abstinence à 6 mois avoisinent les 45% aux HUG et se situent entre 47 et 63% pour Diamanti et coll.¹⁹ En Suisse, on estime que 90% auront repris leur consommation tabagique à 1 an post-partum, mais on ignore quel est le taux de rechute après avoir reçu une intervention d'aide à l'arrêt du tabac durant la période périnatale.¹² Diamanti et coll. précisent que les femmes ayant reçu un support durant la grossesse par un

professionnel de la santé formé en tabacologie diminuent leur taux de rechute dans le tabagisme par la suite.¹⁹

Dans ce contexte, il semble donc primordial de continuer à offrir un soutien aux femmes abstinentes. C'est pour cette raison que Carrefour addictionS/CIPRET-Genève (carrefour-addictions.ch) offre des formations en tabacologie de base à tous les professionnels de la santé et particulièrement dans le champ de la périnatalité pour les médecins et sages-femmes. Chaque soignant pourra ainsi soutenir au mieux les patientes qui auront franchi ce cap. Un suivi postnatal sera bientôt mis en place et permettra aux patientes de venir en consultation en maternité pour un suivi personnalisé (hug.ch/obstetrique/consultation-grossesse-tabac).

Durant la période postnatale, les principaux acteurs de santé engagés dans la santé des femmes sont plus variés: médecins gynécologues-obstétriciens, sages-femmes ou encore médecins généralistes. Il paraît donc important de créer des liens étroits entre les consultations faites en maternité et les professionnels indépendants, permettant un suivi et une transmission des dossiers. La création de ce réseau et l'intégration des professionnels sont importantes. Ainsi une plate-forme numérique hébergée par le Carrefour addictionS/CIPRET-Genève a été mise en place à cet effet (carrefouraddictions.ch/cipret/adresses-utiles/tabacologues/). Elle permettra à chaque acteur et à chaque patiente une mise en contact rapide.

Une portion non négligeable des patientes qui fréquentent cette consultation spécialisée font partie des patientes les plus vulnérables sur le plan socioéconomique et il serait souhaitable de proposer des substituts nicotiques gratuits dans ce cadre. Nous sommes à la recherche de fonds car ce sont des patientes qui renoncent aux soins pour des raisons économiques, même si le coût des substituts nicotiques est moins élevé que celui de la consommation de tabac.

CONCLUSION

Les gynécologues-obstétriciens, les sages-femmes, les médecins généralistes et tout autre professionnel de la périnatalité doivent être formés en tabacologie de base en périnatalité afin d'aider au mieux et au plus vite les femmes enceintes ou accouchées fumeuses, protégeant ainsi leur famille contre le tabagisme passif.¹⁹ L'intégration de consultations spécifiques

en maternité par des professionnels de la santé, la formation des professionnels de la périnatalité et le suivi de chaque femme permettra une prise en soins globale et efficace des femmes en maternité.

Ce que l'on savait déjà

La consommation de tabac est un facteur de risque majeur durant la grossesse, pour la mère et l'enfant à naître, avec des conséquences à long terme pour le nouveau-né. Les populations les plus vulnérables et les plus dépendantes devraient être soutenues financièrement (financement du traitement pour l'arrêt du tabac) durant cette période charnière de la vie d'une femme.

Ce que cela apporte de nouveau

Les médecins généralistes, les gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes peuvent agir ensemble de façon efficace, en réseau, pour le soutien de couples et jeunes parents dans l'abstinence tabagique.

Ce que l'on ne sait toujours pas

La consultation prénatale de tabacologie semble porter ses fruits. Le défi majeur se situe sur le long terme. Comment soutenir l'abstinence tabagique d'une jeune mère lorsque celle-ci n'est plus dans l'environnement de la maternité et comment mettre en place un relais efficace avec les médecins traitants généralistes entre autres?

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le tabagisme chez la femme enceinte induit de nombreux problèmes de santé, pour elle et son fœtus
- L'identification et la mise en place d'un suivi en maternité par des sages-femmes formées en tabacologie de base et en entretien motivationnel est primordial pour soutenir les femmes désireuses de cesser leur consommation de tabac durant la grossesse
- Le suivi à long terme durant la période postnatale des femmes qui nécessitent un soutien à l'abstinence doit être développé

1 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Faits & chiffres : tabac [En ligne]. 2019 [cité 8 janv 2020]. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-fakten-zu-sucht/zahlen-fakten-zu-tabak.html.
2 Benachi A, Luton D, Mandelbrot L, Picone O. Pathologies maternelles et grossesse. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
3 **Cornuz J, Jacot Sadowski I, Humair JP. Conseil médical aux fumeurs et fumeuses. Document de référence pour les médecins. Vivre sans tabac, programme national d'arrêt du tabagisme. 3^e éd. [En ligne]. Berne; 2015. Disponible sur : www.fmh.ch/files/pdf20/Basisdokumentation_aerztliche_

rauchstoppperatung_F.pdf.

4 Fonds des affections respiratoires ASBL (FARES). Tabagisme prénatal – Recommandations (2011) [En ligne]. 2010 [cité 24 oct 2020]. Disponible sur : <https://fares.be/tabagisme/appui-documentaire/publications/tabagisme-prenatal-recommandations-2011>.
5 Meernik C, Goldstein AO. A critical review of smoking, cessation, relapse and emerging research in pregnancy and post-partum. Br Med Bull 2015;114:135-46.
6 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Fiche d'information – Le tabagisme pendant la grossesse en Suisse [En ligne]. 2018. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/

fr/home/das-bag/publikationen/forschungsberichte/forschungsberichte-sucht/faktenblaetter-zu-forschungsberichten.html#910633087.
7 Keller R, Radtke T, Fülleemann D, Krebs H, Hornung R. Tabagisme et grossesse. Monitoring sur le tabac – Enquête suisse sur le tabagisme [En ligne]. Zürich: Psychologisches Institut der Universität Zürich, Sozial- und Gesundheitspsychologie; 2009 [cité 24 oct 2020]. Disponible sur : www.stop-tabac.ch/fr/images/stories/documents_stop-tabac/tabagisme%20et%20grossesse%20ofsp.pdf
8 Nunno Paillard C. Les déterminants de la rechute tabagique en période postnatale : un suivi par questionnaire jusqu'à

six mois après l'accouchement [Mémoire pour l'obtention de la maîtrise en santé publique]. Genève: Institut de santé globale, Faculté de médecine de Genève; 2017.
9 Espiand-Marçais C, Quantin X, Toubin RM, Boulot P, Molénat F. Enceinte et fumeuse : mieux comprendre pour mieux accompagner. Rev Méd Périnat. 2014;6:69-75.
10 National Institute for Health and Care Excellence. Smoking: stopping in pregnancy and after childbirth [En ligne]. 2010. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur : www.nice.org.uk/guidance/ph26
11 Carson KV, Verbiest ME, Crone MR, et al. Training health professionals in smoking cessation. Cochrane Database

Syst Rev 2012;CD000214.

12 Willi C, De Torrenté de la Jara G, Cornuz J, Closuit A. Cycles de vie d'une femme et tabac. Rev Med Suisse 2006;2:1696-700.

13 Curry SJ, McBride C, Grothaus L, Lando H, Pirie P. Motivation for smoking cessation among pregnant women. Psychol Addict Behav 2001;15:126-32.

14 *De Wilde K, Tency I, Steckel S, et al. Which role do midwives and gynecolo-

gists have in smoking cessation in pregnant women? – A study in Flanders, Belgium. Sex Reprod Healthc 2015;6:66-73.

15 **Delattre M. Les déterminants motivationnels de la rechute tabagique en période post-natale : un suivi par questionnaire jusqu'à deux mois après l'accouchement [Mémoire pour l'obtention de la maîtrise en psychologie]. Genève: Université de Genève; 2017.

16 Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Porter J, et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD001055.

17 Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD010078.

18 Riaz M, Lewis S, Naughton F, Ussher M. Predictors of smoking cessation during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Addiction 2018;113:610-22.

19 *Diamanti A, Papadakis S, Schoretsaniti S, et al. Smoking cessation in pregnancy: An update for maternity care practitioners. Tob Induc Dis 2019;17:57.

* à lire

** à lire absolument

Maladies infectieuses

Dre AUDE NGUYEN^a, Pre KLARA POSFAY-BARBE^b, Dre GÉRALDINE BLANCHARD-ROHNER^c, Dre HÉLÈNE BUVELOT^a,
Dre CHRISTIANE EBERHARDT^d, Pr BENEDIKT HUTTNER^e, Pr FRANCESCO NEGRO^e, Dr TRUONG-THANH PHAM^{a,f},
Dr MANUEL SCHIBLER^{a,h}, Dre PAULINE VETTER^{a,g}, Dre NOÉMIE WAGNER^b, Dre MARIE-CÉLINE ZANELLA^a et Dre ANGELA HUTTNER^{a,d,i}

Rev Med Suisse 2021; 17: 42-9

Que dire des nouveautés en maladies infectieuses en 2020? L'année a été marquée évidemment par la pandémie du Covid-19, motivant une revue dans cet article, des connaissances actuelles sur le SARS-CoV-2 et de sa prise en charge. Les résultats du projet suisse PIRATE ont montré une non-infériorité pour les bactériémies Gram négatif entre une antibiothérapie de 7 jours ou guidée par la CRP face à une durée de 14 jours. Une étude mongolienne n'a pas permis de montrer le bénéfice d'une substitution en vitamine D chez les enfants sur l'incidence de la tuberculose. Le baloxavir, un nouvel antiviral contre la grippe, a été approuvé par Swissmedic. Et enfin, des nouvelles recommandations américaines sur le monitoring thérapeutique de la vancomycine et sur le dépistage universel de l'hépatite C ont été publiées.

Infectious diseases

What's new in infectious diseases in 2020? This year has been marked by the COVID-19 pandemic, prompting a review of the current knowledge on SARS-CoV-2 and its management in this article. The results of the Swiss project «PIRATE» indicate non-inferiority between CRP-guided antibiotic durations or fixed 7-day durations and 14-day durations for Gram-negative bacteremia. A Mongolian study did not show any benefit of vitamin D substitution in protecting children from tuberculosis. Baloxavir, a new antiviral against the flu, has been approved by Swissmedic. Finally, new American recommendations for therapeutic monitoring of vancomycin and universal screening for hepatitis C virus have been published.

INFECTION À SARS-COV-2

La pandémie du Covid-19 liée au SARS-CoV2 représente la plus grande urgence sanitaire du XXI^e siècle, avec plus de 37 millions d'infections et 1 million de décès, 10 mois à peine après la découverte des premières pneumonies dans la ville chinoise de Wuhan en décembre 2019.¹ Les Amériques, l'Asie du Sud-Est et l'Europe demeurent les régions les plus touchées avec 91% des infections récentes au niveau mondial, et pour les décès, les Amériques arrivent en tête avec 55%, suivies de l'Europe avec 23%. Le plus grand pourcentage d'infections est

reporté dans les tranches d'âge de 25 à 39 ans et 50% des personnes diagnostiquées ont entre 25 et 64 ans. Parmi les cas confirmés symptomatiques, on retrouve une prévalence plus élevée d'hommes.² Les personnes de tout âge sont susceptibles à l'infection et à la maladie; cependant, le risque d'une maladie sévère augmente considérablement au-dessus de 60 ans, chez les personnes présentant des conditions médicales chroniques et ceux qui vivent dans des établissements médico-sociaux.³ Une grande étude américaine sur 1,3 million de cas confirmés a montré que les personnes avec une maladie chronique présentaient un risque 12 fois plus élevé de mourir et 6 fois plus élevé d'être hospitalisées.⁴ Les personnes âgées de 65 ans et plus comptabilisent 75% des décès.¹ Le taux de létalité varie selon les études et les populations. Dans les pays où la stratégie de dépistage est extensive (par exemple Corée du Sud), le taux de létalité globale varie de 1,6% et s'approche du taux estimé de létalité par infection. En revanche, dans les pays plus restrictifs dans leur stratégie de dépistage (par exemple Italie), le taux de létalité globale est fortement surestimé (13,8%). Cette différence est d'autant plus marquée dans les tranches d'âge les plus élevées avec 1,4% de mortalité versus 10,8% pour les 60 à 69 ans, 6,7 versus 26,6% pour les 70 à 79 ans et 21 versus 34,6% pour les plus de 80 ans.⁵

PATHOGENÈSE

SARS-CoV-2 est un betacoronavirus à acide ribonucléique (ARN) simple brin enveloppé, appartenant au même genre que les virus humains OC43 et HKU1, par exemple, à l'origine de refroidissements simples.⁶ La structure du SARS-CoV-2 comprend un nucléocapside avec ARN viral, ayant une enveloppe avec des protéines de matrice et présentant des protéines à la surface.⁶ La protéine de surface (S pour spike) a un aspect de couronne en microscopie électronique. Elle contient le « Receptor-Binding Domain » (RBD),⁷ permettant au virus de se lier au récepteur Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine),⁸ un récepteur ubiquitaire retrouvé dans de multiples organes.⁹ Une infection des voies respiratoires va initier une réponse inflammatoire locale puis systémique, permettant soit d'éliminer le virus de manière asymptomatique – voire paucisymptomatique, soit d'induire une réponse systémique puissante. Dans les cas sévères, on observe par exemple une diminution initiale de la réponse immunitaire de type interféron de type I^{10,11} et une augmentation de la production de facteurs inflammatoires tels que le TNF-α et de l'interleukine 6 (IL-6).⁷ Néanmoins, on observe une réponse des cellules T dans les cas légers comme sévères. Pour les cellules T, CD4⁺ et CD8⁺, (cluster de différenciation 4 et 8) cette réponse est dirigée contre toutes les protéines virales et persiste après l'infection.^{12,13} À titre de comparaison, les cellules T mémoires antinucléocapside

^aService des maladies infectieuses, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^bUnité d'infectiologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^cUnité d'immunologie-vaccinologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^dCentre de vaccinologie et Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^eService de gastroentérologie et hépatologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^fService de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil moteur, Département de chirurgie, HUG, 1211 Genève 14, ^gCentre des maladies virales émergentes, HUG, 1211 Genève 14, ^hLaboratoire de virologie, HUG, 1211 Genève 14, ⁱCentre de recherche clinique, HUG, 1211 Genève 14 aude.nguyen@hcuge.ch

peuvent être détectées 17 ans après l'infection au SARS-CoV-1.¹⁴ Concernant la réponse humorale, des anticorps dirigés contre la protéine spike sont présents dans plus de 90% des cas symptomatiques après 2 à 3 semaines.¹⁵ La séropositivité et la capacité de neutralisation persistent jusqu'à 3 mois au moins.¹⁶

Manifestations cliniques

Si l'infection au SARS-CoV-2 peut rester asymptomatique ou passer inaperçue dans environ 15% des cas,¹⁷ la majorité des adultes infectés développe des symptômes respiratoires qui se manifestent soit par une clinique d'infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), soit par une pneumonie.

Ainsi, plus de la moitié des patients rapportent un syndrome pseudogrippal avec céphalées, toux, rhinorrhée, asthénie, myalgies, ou encore odynodysphagie.¹⁸ Une anosmie ainsi qu'une agueusie, bien que non spécifiques de Covid-19 puisqu'elles peuvent se rencontrer après toute infection virale respiratoire, sont décrites chez plus de 50% des patients¹⁹ et signent la maladie en période d'épidémie. La fièvre est présente dans un peu moins de la moitié des cas. Lorsqu'elle est associée à une dyspnée, elle semble être un facteur de mauvaise évolution et de risque pour une hospitalisation.

Moins de 1% des personnes infectées développe une maladie sévère nécessitant une hospitalisation, majoritairement pour une insuffisance respiratoire, dont 5% seront hospitalisés aux soins intensifs.²⁰

Outre les symptômes respiratoires qui doivent faire mener à la réalisation d'un test diagnostique (Reverse Transcriptase (RT)-PCR sur frottis naso- ou oropharyngé, la sérologie ne se positivant qu'à partir de 1 à 3 semaines après le début des symptômes), les troubles gastro-intestinaux sont fréquents (jusqu'à 40% des cas)²¹ et peuvent être, rarement, la seule manifestation de l'infection. Les entérocytes sont susceptibles à l'infection par le SARS-CoV-2²² et de l'ARN viral peut être retrouvé en grande quantité dans les selles,²³ bien que les tentatives de culture se révèlent généralement infructueuses, remettant en question une possible transmission orofécale.

Plus rarement, des atteintes cutanées de type de rash maculopapulaire exanthémateux ou morbiliforme, urticaire généralisée ou engelures peuvent accompagner la maladie ou la révéler.²⁴

Les manifestations neurologiques suite à l'infection incluent des troubles peu spécifiques tels qu'un syndrome confusionnel, des accidents vasculaires cérébraux et des encéphalites, mais la preuve microbiologique d'invasion virale directe cérébrale manque pour l'instant.²⁵ Les pathologies neurologiques immunomédiées, à type de syndrome de Guillain-Barré ou de myélite transverse, sont elles aussi bien documentées après une infection au SARS-CoV-2.

De même, des complications cardiovasculaires, à type de myocardite, d'arythmie, de décompensation cardiaque, sont associées à une pathologie plus sévère.²⁶ Par ailleurs, la phase aiguë des formes sévères de Covid-19 est associée à un état hypercoagulable, possiblement secondaire à des lésions endothéliales; de ce fait, l'incidence des thromboses et de leurs

complications est élevée,²⁷ motivant la prescription chez tous les patients hospitalisés d'une prophylaxie antithrombotique.

Enfin, les enfants sont généralement beaucoup moins touchés que les adultes en nombre et en sévérité, puisqu'ils représentent moins de 2 à 8% des cas (avec le bémol d'un dépistage faible dans cette population). Une grande partie des enfants sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques.²⁸⁻³¹ Par ailleurs, il semblerait qu'ils participent peu à la dynamique de transmission.³² Leur charge virale est cependant similaire à celle des adultes, ce qui suggère qu'ils peuvent aussi transmettre le virus.³³ Une partie importante des enfants présente de la fièvre (47-65%) et/ou de la toux (37-60%), 22% des symptômes gastro-intestinaux, dont 7% sans symptômes respiratoires associés, 16 à 20% restent complètement asymptomatiques.³⁴⁻³⁶ Une petite proportion d'enfants développe une maladie plus sévère, mais la létalité reste très rare (<1%). Les facteurs associés à une hospitalisation aux soins intensifs sont l'âge < 1 an, le sexe masculin, une pneumonie à l'admission et la présence d'une comorbidité.³⁴

Un faible nombre d'enfants présente une réaction inflammatoire post-Covid-19, nommée «Multisystem Inflammatory Syndrome in Children» (MIS-C) ou «Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with Covid-19» (PIMS-TS), dont la définition par l'OMS³⁷ inclut une fièvre persistante (≥ 3 jours), non expliquée par d'autres causes, associée à une inflammation systémique marquée et un lien temporel avec le Covid-19. Lors de PIMS/MIS-C, la majorité des enfants sont testés négatifs par RT-PCR pour le SARS-CoV-2 dans les prélèvements nasopharyngés, mais 80 à 100% des enfants ont une sérologie positive, faisant suspecter une dysrégulation de la réponse immunitaire au SARS-CoV-2, suite à une infection ou exposition passée.³⁸⁻⁴¹ Les présentations cliniques incluent un état de choc avec des signes d'hypotension avec mauvaise perfusion liée à une dysfonction myocardique sévère, des symptômes abdominaux aigus pouvant mimer une appendicite, des symptômes neurologiques, tels que raideur nucale, trouble de l'état de conscience, léthargie, et certaines caractéristiques évoquant une maladie de Kawasaki, un syndrome de choc toxique ou un syndrome d'activation macrophagique. Ces symptômes progressent parfois rapidement en dysfonction multiorganique, nécessitant une prise en charge précoce en unité de soins intensifs et des traitements immunomodulateurs. Au niveau biologique, on retrouve un syndrome hyperinflammatoire intense avec lymphopénie, neutrophilie, anémie, hypoalbuminémie, augmentation des D-dimères, des troponines, du Pro-Brain Natriuretic Peptide (pro-BNP), de la ferritine, et de la CRP. Bien que le PIMS/MIS-C semble rester rare, l'état des enfants peut se détériorer rapidement s'ils ne sont pas évalués et rapidement pris en charge. Des contrôles échocardiographiques devront être réalisés régulièrement au cours de l'hospitalisation et durant la convalescence étant donné le risque d'apparition d'anévrisme coronarien.³⁶

Prévention

La prévention de l'infection Covid-19 passe par des mesures de protection telles que le port du masque généralisé, l'hygiène des mains et la distance physique permettant de réduire la transmission par les gouttelettes.

En complément, une stratégie de dépistage intensive vise les personnes en début d'infection (lorsque leur charge virale est élevée) pour permettre de stopper les chaînes de transmission et limiter la propagation de l'épidémie. Les patients infectés doivent respecter un isolement généralement de 10 à 14 jours. Cette durée peut être prolongée chez les patients sévèrement malades ou immunosupprimés. Les contacts étroits sont placés en quarantaine pour la durée de la période d'incubation (10 jours en Suisse) et testés en cas d'apparition de symptômes.

Du point de vue de santé publique, la réponse à la pandémie de Covid-19 présente des défis sans précédent de par la proportion de personnes asymptomatiques ou paucisymptomatiques, la transmission en tout début d'infection indépendamment de la sévérité des symptômes, la menace de pénurie de tests diagnostiques et l'absence d'interventions biologiques effectives à ce jour.

Des traitements à titre de chimioprophylaxies administrées très tôt après le contagement restent pour l'heure peu probants.⁴²

De nombreux vaccins sont en cours de développement. Si 28 d'entre eux ont déjà atteint des études de phase III, une future administration à large échelle nécessitera de solides données de sécurité et d'efficacité ainsi qu'une production de masse. Leur disponibilité sur le marché n'est pas attendue avant mi-2021 dans le meilleur des cas.

PRISE EN CHARGE DU COVID-19

La prise en charge du Covid-19 repose sur les soins symptomatiques (oxygénothérapie notamment) et de réanimation. La Société suisse d'infectiologie (SSI) et l'OMS ont émis des recommandations concernant l'utilisation des traitements spécifiques antiviraux et immunomodulateurs (**tableau 1**, www.ssi.guidelines.ch). Un traitement spécifique est envisagé chez les patients hospitalisés avec une infection des voies respiratoires inférieures (pneumonie hypoxémiante) microbiologiquement prouvée au SARS-CoV-2 sur un spécimen respiratoire ou suspectée sur la base de la clinique et/ou radiologie.⁴³

Traitements antiviraux et immunomodulateurs

Corticostéroïdes

La réponse immune de l'hôte jouant un rôle clé dans les effets pathophysiologiques du SARS-CoV-2, des inhibiteurs des cascades pro-inflammatoires comme les corticostéroïdes sont utilisés dans les formes sévères de Covid-19. L'évidence concernant le bénéfice des corticostéroïdes repose essentiellement sur les résultats de l'essai RECOVERY.⁴⁴ Une revue vivante et méta-analyse en réseau a montré que comparativement au standard de soins, les corticostéroïdes pourraient réduire la mortalité à 28 jours (différence de risque de -31 décès/1000 patients, intervalle crédible à 95%: de -55 à -9, certitude modérée), le besoin de ventilation mécanique (-28 cas/1000 patients, de -45 à -9, certitude modérée)⁴⁵ et la durée d'hospitalisation (différence moyenne de -1 jour, de -1,4 à -0,6 jour, certitude modérée). Il existerait un bénéfice sur la réduction de mortalité chez les patients atteints de Covid-19 sévère et critique (classification de l'OMS).⁴⁶ Ainsi, l'OMS a émis (septembre 2020) une recommandation forte

en faveur de l'utilisation de dexaméthasone pour le traitement des cas de Covid-19 sévères et critiques^{46,47} (**tableau 1**). La dexaméthasone est la molécule de choix mais des molécules alternatives sont possibles en équivalent-dose (prednisone, méthylprednisolone, hydrocortisone).⁴⁶ Ce traitement ne devrait pas être administré aux patients sans besoin d'oxygène en ambulatoire dans la première phase de la maladie, en raison d'une possible promotion de la réplication virale à ce stade et son effet négatif sur la mortalité (**tableau 1**).

Remdésivir

Le remdésivir est une prodrogue d'un antiviral à large spectre, analogue nucléosidique, dont l'efficacité dans le Covid-19 a été évaluée dans plusieurs études randomisées et contrôlées. Deux essais randomisés ont évalué son efficacité pour le traitement de SARS-CoV-2.^{48,49} Administré par voie intraveineuse pour une durée de 5 jours, son impact sur la mortalité, le besoin de ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation n'a pas été significativement démontré, mais il pourrait permettre de diminuer la durée des symptômes (-2,6 jours, de -4,3 à -0,6 jour, certitude modérée).^{50,45} Aucun effet n'a par ailleurs été démontré sur la charge virale dans une petite étude réalisée en Chine.⁴⁹ De ce fait, l'OMS a émis une recommandation faible concernant son utilisation pour les patients oxygénodépendants mais non ventilés mécaniquement.⁵¹ Son utilisation est autorisée en Suisse dans le cadre d'une administration temporaire d'un médicament, répondant à des critères précis (**tableau 1**). La limitation des stocks, le coût du traitement (> 2000 dollars par traitement aux États-Unis) et l'impact modéré comparé aux corticostéroïdes sont des freins majeurs à son utilisation.

Autres traitements (tocilizumab, plasma convalescent)

Le tocilizumab est un traitement approuvé surtout pour le traitement de certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde. C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-6 qui inhibe la cascade pro-inflammatoire de l'IL-6 en se liant à son récepteur. Alors que des études observationnelles avaient suggéré une efficacité dans les cas de Covid-19, la preuve de son efficacité et de son innocuité n'a pas été établie dans des études randomisées et contrôlées. Les résultats de l'essai randomisé et contrôlé COVACTA (NCT04320615) conduit par le producteur de tocilizumab n'ont pas été publiés mais le communiqué de presse révèle l'absence de supériorité par rapport au standard de soins en termes d'amélioration clinique, mortalité et besoin de ventilation mécanique à 28 jours.

L'évidence concernant l'utilisation du plasma convalescent est limitée et repose essentiellement sur des séries de cas qui montreraient des issues favorables chez des cas sévères.^{52,53} Une étude randomisée n'a pu démontrer d'efficacité en comparaison avec le standard de soins dans des cas sévères.⁵⁴ Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables sévères. Comme d'autres traitements potentiels, l'utilisation de plasma convalescent a été hautement politisée, comme l'atteste l'autorisation d'utilisation d'urgence de l'Agence des médicaments américaine, décision fortement critiquée par certains experts.

Traitements candidats écartés

Durant la phase initiale de la pandémie et la situation de crise sanitaire, certaines molécules ont été identifiées comme

TABLEAU 1

Prise en charge du Covid-19

Principaux traitements antiviraux et immunomodulateurs dans la prise en charge du Covid-19 et recommandations en faveur ou en défaveur de leur utilisation.^{43,45,47}
CAVE: Vu la progression rapide des connaissances et des recommandations concernant le Covid-19, il convient de vérifier les dernières recommandations en ligne (site internet SSI⁸⁸ et OMS⁸⁷).

^aDéfinitions de l'OMS des cas de Covid-19 sévères et critiques. Cas sévères: saturation < 90% en air ambiant, fréquence respiratoire > 30/min (adultes) ou augmentée (enfants), signes de détresse respiratoire sévère. Cas critiques: nécessitent des soins intensifs, syndrome de détresse respiratoire aigu, sepsis, choc septique.

^bLa force de la recommandation et le degré de certitude ne sont pas toujours explicites dans la SSI.

^cOFSP: critères de suspicion, de prélèvement d'échantillons et de déclaration.⁸⁸

^dPas de recommandation spécifique de l'OMS. Arrêt des bras d'études avec lopinavir/ritonavir.

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation; OFSP: Office fédéral de la santé publique; SSI: Société suisse d'infectiologie; SSMI: Société suisse de médecine intensive; SSMIG: Société suisse de médecine interne générale; eGFR: taux de filtration glomérulaire estimé.

Traitements	Recommandations	Indication	Contre-indications	Posologie et durée
Dexaméthasone (corticostéroïdes) ou autres stéroïdes en équivalent-dose (effet de classe)	• OMS: forte en faveur Degré de certitude d'évidence modéré	• Cas Covid-19 sévères et critiques ^a	• Ne pas donner en l'absence d'hypoxémie ou dans la phase précoce de la maladie	• 6 mg/jour PO ou IV pendant max 10 jours ou équivalent-dose de prednisone, méthylprednisone, hydrocortisone
	• SSI ^b	• Patients nécessitant oxygénothérapie ou ventilation mécanique, avec détérioration clinique rapide ou avec état inflammatoire sévère, ET durée de symptômes ≥ 7 jours		
Remdésivir	• OMS: faible en faveur Degré de certitude d'évidence faible	• Cas Covid-19 sévères ^a	• Élévation des transaminases ≥ 5 × la norme • Insuffisance rénale (eGFR < 30 ml/min) • Cas pédiatriques	• 200 mg dose de charge puis 100 mg/jour IV pendant 5 jours
	• SSI, OFSP, SSMI, SSMIG ^b	• Infection à SARS-CoV-2 ET pneumonie radiologiquement confirmée ET avec indication à une oxygénothérapie (mais sans ventilation mécanique ou ECMO) (critères de définition de cas selon l'OFSP ^c)		
Tocilizumab	• OMS: pas de recommandation			
	• SSI ^b	• Patients avec tempête cytokinique	• Infections bactériennes et fongiques non contrôlées	• 8 mg/kg (max 800 mg) • Considérer une 2 ^e dose en cas de détérioration clinique
Plasma convalescent	• OMS: pas de recommandation			
	• SSI ^b : pas de recommandation			
(Hydroxy-)chloroquine	• OMS: non recommandé			
	• SSI ^b : non recommandé			
Lopinavir/ritonavir	• OMS ^d			
	• SSI ^b : non recommandé			

traitements potentiels en présence de données préliminaires très limitées. Les résultats des analyses intermédiaires puis finales de grands essais randomisés, comme l'étude RECOVERY,^{55,56} ont démontré que l'hydroxychloroquine n'est pas associée à de meilleures issues que le standard de soins et des signaux de risque, notamment, des effets indésirables cardiaques ont été rapportés.^{57,58} L'hydroxychloroquine ne réduirait pas la mortalité, ni le besoin de ventilation mécanique,⁴⁵ et son utilisation n'est pas recommandée.⁴³ De même, en l'absence de preuve de bénéfice sur l'amélioration clinique ou la mortalité, le lopinavir/ritonavir n'est pas recommandé.^{43,59}

En résumé, l'expérience des premiers mois de la pandémie montre clairement qu'il n'y a pas d'alternative à la réalisation

de grands essais randomisés multicentriques pour investiguer la véritable efficacité des traitements potentiels et qu'il faut se méfier des résultats d'études observationnelles ou avec un nombre insuffisant de participants.

Antibiotiques

Les co-infections et surinfections bactériennes sont peu fréquentes (environ 7% des patients) et touchent davantage les cas sévères (souvent sous forme d'infections nosocomiales).⁶⁰ Une approche pragmatique concernant l'utilisation des antibiotiques a été proposée,⁶¹ avec prescription de ceux-ci dans les cas les plus sévères, pour des durées courtes et avec réévaluation régulière de l'indication à la poursuite. L'utilité

des biomarqueurs et de l'imagerie pour distinguer les patients qui potentiellement bénéficient d'un traitement antibiotique est incertaine et des études prospectives sont nécessaires (tableau 1).

THÉRAPIE ANTIBIOTIQUE INDIVIDUALISÉE, GUIDÉE PAR LA CRP?

Face à l'émergence de résistance antibiotique, des interventions telles qu'une durée raccourcie d'antibiothérapie sont encore à évaluer. Des durées d'antibiothérapies prolongées sont associées à l'émergence de résistance et majorent le risque d'effets secondaires. Une étude randomisée multicentrique,⁶² réalisée en Suisse (Genève, Lausanne, Saint-Gall) entre avril 2017 et mai 2019, a comparé de manière randomisée, chez les patients diagnostiqués d'une bactériémie non compliquée à germe à Gram négatif, 3 durées d'antibiothérapies, soit une durée fixe de 7 jours, 14 jours ou guidée par la CRP avec un arrêt lors d'une diminution de 75%. Les patients immunosupprimés ou avec des infections compliquées (abcès par exemple) ont été exclus. L'issue primaire était le taux d'échec clinique à 30 jours (récidive de la bactériémie, complication locale ou à distance, reprise de l'antibiothérapie ou décès). Parmi les 504 patients randomisés, 493 (98%) ont complété le suivi à 30 jours, 448 (89%) à 90 jours. La durée médiane d'antibiotiques dans le groupe CRP était de 7 jours. À 30 jours, 2,4% des patients dans le groupe CRP ont eu un échec clinique, 6,6 et 5,5% respectivement dans les groupes de 7 et 14 jours. Une thérapie guidée par la CRP ou de 7 jours est en conclusion non inférieure à 14 jours. À noter une interprétation cependant limitée étant donné le nombre d'échecs cliniques bas.

NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE DES TAUX DE VANCOMYCINE

Après les premières recommandations sur la surveillance des taux thérapeutiques de vancomycine, publiées en 2009,⁶³ une révision a été élaborée en 2020 par un groupe d'experts américains sur la base d'une revue de toutes les données pertinentes et peer-reviewed publiées entre 1958 et 2019 sur les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la vancomycine dans les infections sévères à staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SARM).⁶⁴

Les recommandations de 2009 proposaient d'utiliser les taux résiduels (entre 15 et 20 mg/l) comme approximation du rapport aire sous la courbe (Area Under the Curve (AUC)) sur concentration minimale inhibitrice (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)), soit AUC/MIC. Désormais, en cas d'infection sévère à SARM, un rapport AUC/MIC entre 400 et 600 est recommandé afin d'assurer une efficacité clinique et de diminuer le risque de néphrotoxicité (A-II). Il n'est donc plus recommandé de faire une surveillance du taux résiduel. Les valeurs d'AUC/MIC représentent une méthode plus précise et optimale d'adapter le dosage de la vancomycine (A-II). En revanche, dans les infections non sévères à SARM ou impliquant d'autres pathogènes, il n'existe actuellement pas assez de données pour favoriser cette approche par rapport aux taux résiduels.

Ces nouvelles recommandations ont l'avantage de fournir en 24 à 48 heures des informations sur l'efficacité et la toxicité du traitement par vancomycine. Toutefois, la mesure du rapport AUC/MIC nécessite: 1) 2 prises de sang (dosage de la vancomycine au taux pic et au taux résiduel); 2) de connaître la MIC pour la vancomycine du SARM, et 3) la formation d'un personnel spécialisé avec des ressources informatiques pouvant intégrer des logiciels de calculs automatisés – qui sont payants – aux dossiers médicaux électroniques préexistants. Cela entraîne une augmentation des coûts.

L'implémentation de ces nouvelles mesures nous semble au final difficilement réalisable dans tous les laboratoires et peu utile dans notre pratique quotidienne. Le nombre d'infections invasives (mais pas forcément sévères) à SARM en Suisse est faible (environ 3,5% des infections invasives recensées en 2019 (www.anresis.ch)) et ces recommandations ne sont pas applicables aux infections non sévères à SARM ou aux autres bactéries nécessitant un traitement par vancomycine.

RÔLE DE LA SUBSTITUTION EN VITAMINE D POUR PRÉVENIR LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

Depuis deux décennies, la vitamine D (25(OH)D) suscite un intérêt grandissant, non seulement pour son action dans le métabolisme ostéo-articulaire, mais aussi pour son implication dans la prévention d'autres pathologies (diabète, maladies autoimmunes, cardiovasculaires, etc.).

La vitamine D joue un rôle immunomodulateur et est impliquée dans la réponse innée et adaptative.⁶⁵ Plusieurs travaux se sont intéressés au lien entre les infections respiratoires et le taux de 25(OH)D montrant un effet positif de la substitution en vitamine D.⁶⁶ Une méta-analyse, publiée en 2017, a rapporté que les enfants avec des infections respiratoires basses avaient des taux de 25(OH)D significativement plus bas que les cas-contrôles.⁶⁷ Plusieurs études ont également démontré une corrélation entre l'hypovitaminose D et le risque de tuberculose chez les enfants.^{68,69} Dans ce contexte, une récente étude réalisée en Mongolie a retenu notre attention.⁷⁰

Dans cet essai randomisé réalisé entre 2015 et 2017, Ganmaa et coll. ont inclus 8851 écoliers âgés de 6 à 13 ans avec un QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay (QFT) négatif, randomisés en 2 groupes, l'un bénéficiant d'une substitution hebdomadaire de 14 000 unités de vitamine D et l'autre d'un placebo. À chaque visite, la vitamine D ou le placebo étaient pris sous contrôle visuel des investigateurs et les symptômes ou signes d'infection respiratoire, de tuberculose ou d'effets secondaires de la substitution étaient recherchés. À la fin de l'étude, chaque enfant a bénéficié d'un deuxième QFT.

Au moment de l'inclusion, 95,6% des patients avaient une 25(OH)D < 20 ng/ml. À la fin de l'étude, on a mesuré des taux à 30 ng/ml dans le groupe vitamine D et à 10,7 ng/ml dans le groupe placebo. Cet apport vitaminique n'a en revanche pas eu l'effet attendu avec un taux de conversion du QFT comparable dans les groupes vitamine D et placebo (respectivement 3,6 et 3,3%) et un nombre de tuberculoses symptomatiques similaire dans les 2 groupes. Il n'y a pas eu non plus d'effet

observé sur le nombre ou la sévérité des infections respiratoires basses et hautes dans les 2 groupes.

Dans l'analyse des sous-groupes, on note cependant que parmi les enfants montrant une vitamine D < 10 ng/ml, le risque de conversion du QFT semblait plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe substitué (adjusted risk ratio: 0,41; IC 95%: 0,46-1,77). Ces résultats doivent être pris avec précaution, ces analyses ayant été effectuées a posteriori et sans tests statistiques pour évaluer le risque d'erreur.

Cette étude d'envergure et bien conduite remet en question le rôle de la substitution par vitamine D dans la prévention de la tuberculose et des infections respiratoires chez l'enfant. Même si d'autres études ont montré que les enfants présentant une tuberculose avaient des taux de 25(OH)D plus bas que les groupes contrôles, l'action de la 25(OH)D dans ce contexte reste mal comprise. Quel taux de vitamine D faut-il obtenir? Quelle dose de substitution donner? Est-ce que cette susceptibilité suspectée aux infections respiratoires et/ou tuberculose en lien avec la vitamine D ne touche que les patients avec des hypovitaminoses D sévères? Est-ce qu'une carence peut avoir des effets à long terme que la substitution ne permet pas de corriger? Même si de nombreuses hypothèses ont été explorées, le rôle de substitution par vitamine D dans la prévention de la tuberculose et des infections respiratoires de l'enfant reste à définir.

BALOXAVIR MARBOXIL (XOFLUZA), NOUVEL ANTIVIRAL DISPONIBLE CONTRE LA GRIPPE

Le baloxavir marboxil, prodrogue du baloxavir, son métabolite actif, est un nouvel antiviral homologué par Swissmedic pour le traitement de la grippe non compliquée chez des patients âgés de > 12 ans et présentant des symptômes évoluant depuis < 48 heures.⁷¹ Contrairement aux inhibiteurs de la neuraminidase qui empêchent la libération des particules virales nouvellement formées, il agit comme un inhibiteur de la polymérase virale. Sa demi-vie de 80 heures et sa bonne biodisponibilité permettent une administration en dose unique par voie orale. La posologie dépend du poids (40 mg entre 40 et 80 kg, 80 mg si > 80 kg).⁷² Aucune adaptation de dose n'est nécessaire à la fonction rénale, ni chez les patients présentant un trouble léger à modéré de la fonction hépatique (Child-Pugh A et B).

L'efficacité et la sécurité du baloxavir ont été évaluées dans plusieurs essais multicentriques en double aveugle versus placebo ou oseltamivir, d'abord chez des patients en bonne santé, âgés de 12 à 64 ans,⁷³ puis chez les patients à risque de complication dont plus d'un quart étaient âgés de plus de 65 ans infectés par la grippe.⁷⁴ Le traitement est bien toléré et aucun effet indésirable grave attribuable au baloxavir n'a été mis en évidence. Si le délai jusqu'à l'amélioration clinique est significativement diminué chez les patients traités par baloxavir comparativement au placebo, il n'a pas été noté de différence significative sur le délai d'amélioration des symptômes entre les groupes traités par oseltamivir et baloxavir. Le nombre et la nature des complications liées à la grippe étaient similaires dans les 2 groupes. Sur le plan virologique, le baloxavir permet une réduction plus rapide du titre viral un

jour après administration et une clairance plus rapide de la charge virale que l'oseltamivir et le placebo. L'apparition d'une résistance au baloxavir sous traitement, dont la pertinence clinique est encore discutée, est fréquente (près de 10% des cas chez les adultes,⁷³ et 19% chez les enfants⁷⁵). Par ailleurs, le baloxavir est vendu à un prix 2 fois supérieur à celui de l'oseltamivir. Les études princeps n'ayant pas inclus les femmes enceintes, en l'absence de données, son administration devrait être évitée lors de la grossesse. En résumé, le baloxavir semble actuellement équivalent à l'oseltamivir en termes d'efficacité clinique et l'intérêt d'une combinaison de ces 2 molécules dans des situations particulières (par exemple patients immunosupprimés) reste à définir.

DÉPISTAGE UNIVERSEL DE L'HÉPATITE C

L'OMS a établi en 2016 des objectifs d'élimination des hépatites virales avec une réduction de 65% de la mortalité liée à l'hépatite C et de 80% de l'incidence de nouvelles infections à l'horizon de 2030. Un des obstacles principaux pour atteindre ces objectifs est le sous-diagnostic, avec, dans le monde, moins de 20% des personnes diagnostiquées.

Dans ce contexte, l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) a émis de nouvelles recommandations en mars 2020 sur le dépistage universel de l'hépatite C dès l'âge de 18 ans jusqu'à 79 ans, sans prise en compte des facteurs de risque (niveau d'évidence B).⁷⁶⁻⁷⁹ Ce dépistage est à réaliser une seule fois dans la vie, hormis en cas de persistance de comportements à risque (usage de drogues par voie intraveineuse ou intranasale, hommes séropositifs ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes). Il est également préconisé un dépistage chez les adolescents avec des comportements à risque. À noter que les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) des États-Unis recommandent un dépistage à chaque grossesse (excepté dans des zones avec une prévalence inférieure à 0,1%) afin de permettre un suivi et traitement postpartum. Cela s'inscrit dans une politique de dépistage élargie étant donné l'accès à un traitement antiviral efficace et bien toléré, avec, en parallèle, une recrudescence aux États-Unis de nouveaux cas chez les jeunes adultes, liée à l'épidémie de dépendance aux opioïdes contribuant à la transmission. Cette recommandation prend en compte le fait que les traitements antiviraux permettent d'obtenir une réponse virale soutenue chez > 95% des patients. En effet, l'éradication du VHC est associée à une diminution de la mortalité liée à la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire ou à l'hépatocarcinome.⁸⁰ Enfin, il s'agit d'une recommandation américaine dont la mise en pratique reste à observer.

Qu'en est-il en Europe?

L'association européenne pour l'étude du foie (EASL) propose, lors de ses dernières recommandations hépatite C (2020), une stratégie de dépistage sur l'épidémiologie locale. En Suisse, il n'y a actuellement pas de recommandation pour un dépistage élargi de la population. Du point de vue de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), il n'y a actuellement pas d'argument pour un dépistage élargi, d'autant plus sans analyse de la faisabilité et du coût-efficacité d'une telle mesure.⁸¹

Cependant, plusieurs études montrent qu'un dépistage universel serait coût-efficace si associé à un traitement instauré à un stade précoce de la maladie.⁸²⁻⁸⁴ Enfin, face aux objectifs ambitieux de l'OMS, des approches de microélimination en ciblant des groupes précis (prisonniers, migrants, etc.) sont à encourager.⁸⁵

Conflit d'intérêts: Angela Huttner a mené le projet suisse PIRATE, financé entièrement par une subvention du Fonds national suisse. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pandémie de Covid-19 a montré en 2020 qu'il n'y avait pas d'alternative à la réalisation de grands essais randomisés multicentriques pour investiguer la véritable efficacité des traitements potentiels
- Une réduction de la durée des antibiotiques est à envisager face à la dissémination de la menace de l'antibiorésistance. Un traitement guidé par la CRP pour les bactériémies à Gram négatif offre une piste pertinente
- Le baloxavir a été approuvé par Swissmedic dans le traitement de la grippe non compliquée chez l'adulte

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Disponible sur : www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
- Abate BB, Kassie AM, Kassaw MW, Aragie TG, Masresha SA. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e040129.
- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [En ligne]. 2020;69. Disponible sur : www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6924e2-H.pdf.
- Salzberger B, Buder F, Lampl B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19. *Internist (Berl)* 2020;61:782-8.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020;1-14. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 2020;52:583-9.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26:681-7.
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4585.
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020;369:718-24.
- Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol* 2020;5:eabd2071. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd2071.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020;181:1489-1501.e15.
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020;584:457-62. DOI: 10.1038/s41586-020-2550-z.
- Meyer B, Torriani G, Yerly S, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological immunoassay. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:1386-94. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.024.
- Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020;5:eabe0367.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Transmission of COVID-19. 2020. Disponible sur : www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med* 2020;288:335-44.
- Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:3-11.
- *Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-73. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan. *Allergy* 2020;75:1730-41. DOI: 10.1111/all.14238.
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020;369:50-4. DOI: 10.1126/science.abd1669.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-9. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther* 2020;e13986. DOI: 10.1111/dth.13986.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767-83. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421-4.
- *Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e276-88. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
- Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382:1370-1. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.
- Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthier M, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics* 2020;146:e20201576. DOI: 10.1542/peds.2020-1576.
- *Baggio S, L'Huillier AG, Yerly S, et al. SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract of children and adults with early acute COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1157.
- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:653-61.
- Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EclinicalMedicine* 2020;24:100433.
- Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1038/s41390-020-1015-2.
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Disponible sur : www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259-69.
- Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020;26:1701-7.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-80.
- Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr* 2020;226:45-54.e1.
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25.
- *Swiss Society for Infectious Disease. Guidelines SSI. SARS-CoV-2/COVID-19 – Antiviral and immunomodulatory treatment considerations (continuously updated). Disponible sur : ssi.guidelines.ch/guideline/3352.
- *RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436.
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980.
- *Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379.
- World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. Disponible sur : www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1.
- *Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. Reply. *N Engl J Med*

- 2020;383:994.
- 49 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.
- 50 McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19. *JAMA* 2020;324:1041-2.
- 51 Rochwerf B, Agarwal A, Zeng L, et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;370:m2924.
- 52 Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582-9.
- 53 Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:9490-6.
- 54 Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:460-70.
- 55 Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.07.15.20151852.
- 56 Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2041-52.
- 57 Bessière F, Roccia H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol* 2020;5:1067-9.
- 58 Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1036-41.
- 59 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.
- 60 *Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X(20)30423-7.
- 61 Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020;26:808-10.
- 62 Von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated gram-negative bacteraemia: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2160-9.
- 63 Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
- 64 Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77:835-64.
- 65 Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011;134:123-39.
- 66 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.
- 67 Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct* 2017;47:77-84.
- 68 Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12179.
- 69 Gurjav U, Ankhbat M, Ganbaatar G, et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis infection among household contacts in Ulaanbaatar, Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23:919-23.
- 70 *Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, et al. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. *N Engl J Med* 2020;383:359-68.
- 71 Public summary SwissPAR. Xofluza® (principe actif : baloxavir marboxil). Disponible sur : www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/notre-profil/publications/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-xofluza.html.
- 72 *Shirley M. Baloxavir Marboxil: A Review in Acute Uncomplicated Influenza. *Drugs* 2020;80:1109-18.
- 73 Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913-23.
- 74 Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1204-14.
- 75 Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:700-5.
- 76 US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1001/jama.2020.1123.
- 77 Graham CS, Trooskin S. Universal Screening for Hepatitis C Virus Infection: A Step Toward Elimination. *JAMA* 2020;Epub ahead of print.
- 78 Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69:1-17.
- 79 Chou R, Dana T, Fu R, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1001/jama.2019.20788.
- 80 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-64.
- 81 Sadeghimehr M, Bertisch B, Schaetti C, et al. Modelling the impact of different testing strategies for HCV infection in Switzerland. *J Virus Erad* 2019;5:191-203.
- 82 Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol* 2018;69:785-92.
- 83 Younossi Z, Blissett D, Blissett R, et al. In an era of highly effective treatment, hepatitis C screening of the United States general population should be considered. *Liver Int* 2018;38:258-65.
- 84 Krauth C, Rossol S, Ortsäter G, et al. Elimination of hepatitis C virus in Germany: modelling the cost-effectiveness of HCV screening strategies. *BMC Infect Dis* 2019;19:1019.
- 85 Lazarus JV, Saffred-Harmon K, Thursz MR, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis* 2018;38:181-92.
- 86 Swiss Society for Infectious Diseases. SARS-CoV-2. Disponible sur : www.sginf.ch/sars-cov-2/sars-cov-2.html.
- 87 World Health Organization. Country & Technical Guidance – Coronavirus disease (COVID-19). Disponible sur : www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications.
88. Office fédéral de la santé publique. Coronavirus : informations pour les professionnels de la santé. Critères de suspicion, de prélèvement d'échantillons et de déclaration. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft.html.

* à lire

** à lire absolutement

Médecine d'urgence

Dr JEAN-LUC CHEVALLIER^a, Dr RONALD ROJAS LAZO^a, Dre BIRGIT GARTNER^b,
Dr SOPHIE GARCIN^b, Dr CHRISTOPHE A. FEHLMANN^b et Dr VINCENT DARIOLI^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 50-3

2020 a vu naître plusieurs études pertinentes en médecine d'urgences dont voici une sélection: 1) un traitement conservateur dans les pneumothorax spontanés primaires peut être proposé; 2) l'acide tranexamique n'apporte pas de bénéfice dans l'hémorragie digestive; 3) le Canadian Syncope Risk Score est validé pour la stratification du risque des patients syncopaux; 4) l'administration précoce d'acide tranexamique n'a pas d'effet significatif sur le pronostic neurologique des patients avec un traumatisme craniocérébral modéré à sévère; 5) la notion de fragilité semble être prédictive de la mortalité en cas d'arrêt cardiaque intrahospitalier chez les patients âgés et 6) une stratégie de cardioversion médicamenteuse suivie d'une cardioversion électrique est aussi efficace qu'une cardioversion électrique d'emblée dans la fibrillation auriculaire aux urgences.

Emergency medicine: update 2020

2020 has seen the birth of several relevant studies in emergency medicine of which the following is a selection: 1) conservative treatment for primary spontaneous pneumothorax may be offered; 2) tranexamic acid does not provide benefit in gastrointestinal bleeding; 3) the Canadian Syncope Risk Score is validated for the risk stratification of syncopal patients; 4) early administration of tranexamic acid does not have a significant effect on the neurological prognosis of patients with moderate to severe trauma brain injury; 5) the notion of frailty seems to be predictive of mortality in the event of intra-hospital cardiac arrest in elderly patients; 6) a pharmacological cardioversion strategy followed by electrical cardioversion is as effective as initial electrical cardioversion for atrial fibrillation in the emergency room.

APPROCHE CONSERVATRICE OU INVASIVE DU PNEUMOTHORAX SPONTANÉ PRIMAIRE?

Le nombre d'hospitalisations pour un pneumothorax spontané en Angleterre est de 140 par million d'habitants, dont un tiers sont primaires (sans maladie pulmonaire sous-jacente). Les patients présentant un pneumothorax spontané primaire (PSP) significatif bénéficient traditionnellement d'un traitement invasif avec mise en place d'un drain thoracique, fréquemment grevé de douleurs significatives, voire de complications hémorragiques ou infectieuses.

Cette étude multicentrique, prospective randomisée, compare la non-infériorité d'une approche conservatrice par rapport à

l'approche invasive chez les patients présentant un PSP significatif.¹ 316 patients âgés de 14 à 50 ans ont été inclus et randomisés en deux groupes: conservateur versus invasif.

Le critère de jugement principal de non-infériorité était la présence d'une réexpansion pulmonaire complète dans les 8 semaines sur la radiographie de thorax. Les critères de jugement secondaires étaient la durée de résolution des symptômes douloureux, la récurrence d'un pneumothorax ipsilatéral ou la durée de séjour hospitalier dans les 8 semaines.

Une résolution radiologique complète a été retrouvée chez 94,4% des patients du groupe conservateur versus 98,5% dans le groupe invasif, confirmant statistiquement la non-infériorité de l'approche conservatrice. La résolution complète des symptômes à 8 semaines était présente chez 94,6% des patients du groupe conservateur versus 93,4%. La durée médiane de résolution des symptômes du groupe conservateur était de 14 jours versus 15,5 jours, sans différence statistiquement significative. La récurrence de pneumothorax était plus fréquente dans le groupe invasif (16,8 vs 8,8%). Finalement, la durée moyenne de séjour hospitalier dans les 8 semaines était plus courte pour le groupe conservateur (1,6 ± 3,5 jours vs 6,1 ± 7,6 jours).

À retenir: cet article semble soutenir une approche conservatrice dans la prise en charge des patients présentant un PSP significatif.

ACIDE TRANEXAMIQUE DANS L'HÉMORRAGIE GASTRO-INTESTINALE: UTILE?

Bien que l'indication de l'acide tranexamique (TXA) ne fasse plus débat chez les patients polytraumatisés ou dans l'hémorragie du post-partum, son utilisation dans l'hémorragie gastro-intestinale reste discutée puisqu'elle se base uniquement sur une méta-analyse de 2012 portant sur quelques essais cliniques de petite taille.²

Une étude internationale, multicentrique, randomisée et en double aveugle, comparant 1 g de TXA en bolus suivi de 3 g sur 24 heures versus placebo a été réalisée dans 15 pays sur une période de 6 ans, en incluant 12 009 patients présentant une hémorragie gastro-intestinale à haut risque de saignement significatif (critères hémodynamiques, besoins transfusionnels ou endoscopiques en urgence).³ Le critère de jugement principal était la mortalité due au saignement dans les 5 jours. Les critères de jugement secondaires concernaient la mortalité due au saignement à 24 heures et 28 jours, le taux de resaignement dans les 24 heures, dans les 5 jours et dans les 28 jours, ainsi que la survenue d'événements thromboemboliques.

^aService des urgences, Département des centres interdisciplinaires et logistique médicale, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService des urgences, Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, HUG, 1211 Genève 14

jean-luc.chevallier@chuv.ch | ronald.rojas-lazo@chuv.ch
birgit.gartner@hcuge.ch | sophie.garcin@hcuge.ch
christophe.fehlmann@hcuge.ch | vincent.darioli@chuv.ch

Les résultats ne montraient pas de différence significative en termes de mortalité à 5 jours (3,7% pour le groupe TXA vs 3,8% avec un risque relatif (RR) de 0,99 et un intervalle de confiance à 95% (IC 95%) de 0,82 à 1,18). Concernant les critères de jugement secondaires, les auteurs n'ont pas constaté de différences significatives sur la mortalité à 24 heures ou à 28 jours, ni sur le risque de resaignement. En revanche, le risque d'événements thromboemboliques veineux était significativement plus élevé dans le groupe TXA, avec 48 événements versus 26 (RR: 1,85; IC 95%: 1,15-2,98).

À retenir: lors d'une hémorragie gastro-intestinale, l'utilisation de TXA n'apporte pas de bénéfice sur la survie ni le taux de resaignement, tout en étant associée à une augmentation significative des événements thromboemboliques.

FAUT-IL HOSPITALISER TOUS NOS PATIENTS PRÉSENTANT UNE SYNCOPÉ ?

La syncope constitue un motif fréquent de recours aux urgences. Bien que l'étiologie des syncopes soit majoritairement bénigne, environ 10% des patients auront une cause significative identifiée dans les 30 jours.⁴ L'absence de validation d'un outil de stratification du risque fait que la plupart des patients admis aux urgences après une syncope seront hospitalisés, occasionnant ainsi des coûts inutiles. En 2016 déjà, les auteurs de cette étude⁵ avaient développé le Canadian Syncope Risk Score (CSRS) (tableau 1).⁶ Ce score avait comme objectif d'identifier les patients à risque d'effet secondaire grave à 30 jours (arythmie maligne, infarctus, syndrome aortique, embolie pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire, hémorragie cérébrale).

Cette étude prospective multicentrique récente a été réalisée en vue de la validation externe du CSRS en incluant 3819 patients âgés de 16 ans et plus ayant présenté une syncope durant les dernières 24 heures dans 9 grands centres d'urgence canadiens.⁵ Les résultats ont démontré que moins de 1% des patients classés comme à «très bas risque» ou à «bas risque» ont présenté des complications graves, versus 20% des patients à «haut risque» et 50% des patients à «très haut risque». De plus, les analyses ont permis la validation externe du score sur une nouvelle cohorte de patients, avec une excellente performance (aire sous la courbe de 0,91; IC 95%: 0,89-0,93).

La sensibilité du CSRS pour les patients à «très bas risque» avec un score minimal était de 97%, alors que la spécificité des patients à «très haut risque» avec un score à plus de 6 était de 99%.

À retenir: le CSRS se présente comme un nouvel outil de stratification du risque, permettant non seulement d'identifier des patients à très bas risque de complications à 30 jours pouvant raisonnablement bénéficier d'une prise en charge ambulatoire, mais également des patients à haut/très haut risque nécessitant une hospitalisation.

TABLEAU 1 Canadian Syncope Risk Score

^a Déclenchés par la présence dans des lieux bondés et chauds, la station debout prolongée, la peur, les émotions ou la douleur.

^b Inclut les antécédents de coronaropathie, valvulopathie, cardiomyopathie, rythme non sinusal, porteur de pacemaker ou défibrillateur ou insuffisance cardiaque congestive.

^c Inclut les valeurs de pression sanguine du tri et du service des urgences.

Applicable aux adultes de 18 ans et plus, présentant une syncope et sans critères de gravité évidents

Items	Points	Risque d'événements graves à 30 jours		
		Risque total	Risque	Catégorie
I. <u>Évaluation clinique</u> 1) Prédisposition vasovagale ^a 2) Antécédent de cardiopathie ^b 3) Toute pression systolique < 90 ou > 180 mm Hg ^c	-1	-3 à -2	0,4-0,7%	Très bas risque
	+1	-1 à 0	1,2-1,9%	Bas risque
	+2	1-2	3,1-5,1%	Moyen risque
II. <u>Investigations</u> 4) Élévation de troponines (> 99% de la population normale) 5) Anomalie de l'axe QRS (< 30° ou > 100°) 6) Durée du QRS > 130 millisecondes 7) Intervalle QT corrigé > 480 millisecondes	+2	3	8,1%	Moyen risque
	+1	4-5	12,9-19,7%	Haut risque
	+1	6	28,9%	Très haut risque
III. <u>Diagnostic au service des urgences</u> 8) Syncope vasovagale 9) Syncope d'origine cardiaque	+2	7	40,3%	Très haut risque
	-2	8	52,8%	Très haut risque
	+2	9	65,0%	Très haut risque
		10	75,5%	Très haut risque
		11	83,6%	Très haut risque

(Adapté de réf. 6).

QUELLE PLACE POUR L'ACIDE TRANEXAMIQUE DANS LE TRAUMATISME CRANIOCÉRÉBRAL MODÉRÉ OU SÉVÈRE ?

Le bénéfice du TXA pour les patients avec un traumatisme craniocérébral (TCC) isolé a été partiellement démontré en 2019, suite à la publication de l'étude intrahospitalière CRASH-3 (bénéfice de mortalité modeste en faveur du TXA versus placebo administré dans les 3 heures, pour les TCC modérés (score de Glasgow (GCS) 9-12) ou ceux associés à un saignement intracrânien à la tomodensitométrie).⁷

En 2020, cette étude nord-américaine multicentrique a randomisé 1063 patients avec TCC modéré ou sévère (GCS 3-12) en trois groupes: 1) bolus de TXA 1 g en préhospitalier suivi d'une perfusion de TXA 1 g à l'hôpital; 2) bolus de TXA 2 g en préhospitalier suivi d'une perfusion de placebo à l'hôpital ou 3) bolus de placebo en préhospitalier suivi d'une perfusion de placebo à l'hôpital.⁸

Le délai médian avant le bolus initial était de moins de 45 minutes. À 6 mois, 65% des patients ayant reçu du TXA ont eu

une évolution neurologique favorable comparés à 62% dans le bras placebo ($p = 0,16$). La mortalité à 28 jours était de 14 et 17% respectivement. Le taux d'effets indésirables était bas et similaire entre les 3 groupes. Les patients du groupe bolus seul étaient cependant plus susceptibles de présenter des convulsions que ceux des autres groupes (5 vs 2%).

Malgré l'administration très précoce de TXA en préhospitalier, cette étude n'a pas démontré de bénéfice statistiquement significatif sur le pronostic fonctionnel. L'inclusion d'un nombre important de patients avec des TCC légers (23% Abbreviated Injury Scale (AIS) = 0) pourrait avoir limité la capacité d'identifier les cohortes qui bénéficient du TXA. Par ailleurs, la plus-value de l'administration de TXA en perfusion par rapport au bolus nécessitera d'être clarifiée.

À retenir: malgré un signal en sa faveur, l'administration préhospitalière de TXA par rapport au placebo chez les patients avec TCC modéré à sévère n'a pas démontré d'effet statistiquement significatif sur la récupération neurologique à 6 mois.

RÉANIMATION CARDIOPULMONAIRE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS ET FRAGILES: OÙ COMMENCE LA FUTILITÉ?

Historiquement, l'âge était considéré comme un critère majeur d'aide à la décision en cas de réanimation cardiopulmonaire (RCP). Cette tendance a peu à peu été remplacée par le concept de «fragilité»: un syndrome de dysfonction physique et de diminution des réserves physiologiques, rendant difficile

un retour à l'équilibre en cas de stress majeur.⁹ Parmi les différentes échelles existantes, la Clinical Frailty Scale (CFS) est simple d'utilisation et existe en français (**tableau 2**).¹⁰

De plus, plusieurs études récentes ont montré que la fragilité est un facteur prédictif de mortalité hospitalière indépendamment de l'âge et du sexe dans plusieurs situations.¹¹ L'objectif de cette étude rétrospective était d'étudier l'association entre fragilité et la mortalité dans l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) intrahospitalier et de déterminer un «seuil de fragilité» à partir duquel la RCP pourrait être considérée comme futile.¹²

Les chercheurs ont appliqué la CFS à 90 patients de plus de 60 ans (âge médian: 77, écart interquartile (Interquartile Range: IQR) 70-83), victimes d'un ACR intrahospitalier. La cohorte était composée à 71% d'hommes et 82% des rythmes initiaux étaient non choquables. Au total, 86% des patients sont décédés à l'hôpital. Après ajustement (âge, comorbidités, rythme choquable ou non), les patients fragiles (CFS > 4), représentant 44% de la cohorte, avaient une mortalité plus élevée que les non fragiles (OR: 2,8; IC 95%: 1,1-6,8). Aucun patient fragile n'est sorti de l'hôpital alors que 26% des patients non fragiles ont soit survécu, soit sont rentrés à domicile ou étaient encore en vie à 1 an (12/13).

À retenir: sous réserve de la taille de la cohorte, la CFS semble pertinent pour prédire l'issue d'un ACR intrahospitalier, en apportant une vision plus globale du patient. Son utilisation devrait se généraliser pour l'aide à la prise de décisions concernant l'attitude générale des seniors.

TABLEAU 2		Score de fragilité clinique
1. Très en forme Personnes qui sont robustes , actives, énergiques et motivées. Ces personnes font de l'exercice régulièrement. Elles sont parmi les plus en forme de leur âge		7. Sévèrement fragile Totalement dépendantes pour les soins personnels quelle que soit la cause (physique ou cognitive). Malgré tout, elles semblent stables et n'ont pas un risque élevé de décéder (dans les prochains 6 mois)
2. Bien Personnes qui ne présentent aucun symptôme de maladie active mais sont moins en forme que la catégorie 1. Font souvent des exercices ou sont très actives par période (par exemple, des variations saisonnières)		8. Très sévèrement fragile Personnes totalement dépendantes, la fin de vie approche. Typiquement, elles ne pourraient pas récupérer même d'une maladie mineure/maladie légère
3. Assez bien Personnes dont les problèmes médicaux sont bien contrôlés mais ne sont pas régulièrement actives au-delà de la marche quotidienne		9. En phase terminale Personnes approchant de la fin de vie. Cette catégorie concerne les personnes ayant une espérance de vie < 6 mois qui sinon ne sont pas fragiles de façon évidente
4. Vulnérable Sans être dépendantes des autres pour l'aide quotidienne, souvent leurs symptômes limitent leurs activités . Une plainte fréquente est d'être ralenties et/ou fatiguées pendant la journée		Classification de la fragilité des personnes atteintes de démence Le degré de fragilité correspond au niveau de démence
5. Légèrement fragile Personnes qui ont souvent un ralentissement plus évident et ont besoin d'aide dans les activités d'ordre élevé de la vie quotidienne (finances, transport, grosses tâches ménagères, médicaments). Généralement, la fragilité légère empêche progressivement de faire les courses, de marcher seule dehors, de préparer les repas et de faire le ménage		Les symptômes courants de démence légère incluent: l'oubli des détails d'un événement récent mais le souvenir que l'événement a eu lieu, la répétition de la même question/histoire et le retrait social Dans la démence modérée , la mémoire récente est très altérée, même si les personnes peuvent bien se rappeler des événements de leur vie passée. Elles peuvent faire des soins personnels avec incitation
6. Modérément fragile Personnes qui ont besoin d'aide pour toutes les activités à l'extérieur et pour l'entretien de la maison . À l'intérieur, elles ont souvent des problèmes pour monter/descendre les escaliers, ont besoin d'aide pour prendre un bain et pourraient avoir besoin d'une aide minimale (être à côté) pour s'habiller		Dans la démence grave , elles ne peuvent pas faire les soins personnels sans aide

(Adapté de réf. 10).

QUELLE STRATÉGIE ADOPTER AUX URGENCES POUR LES PATIENTS EN FIBRILLATION AURICULAIRE AIGÜE?

La fibrillation auriculaire aiguë (FA) est l'arythmie la plus fréquemment rencontrée aux urgences. Une des options thérapeutiques est le contrôle du rythme obtenu par cardioversion médicamenteuse (CM) ou électrique (CE).

RAFF2 est un essai clinique randomisé, réalisé dans 11 centres au Canada.¹³ Les critères d'inclusion étaient une FA de plus de 3 heures mais moins de 48 heures (ou jusqu'à 7 jours si anticoagulé), l'absence de pathologie sous-jacente (sepsis, embolie pulmonaire) ou d'instabilité hémodynamique. Les patients étaient alloués à une CM (procaïnamide) suivie d'une CE (Drug-Shock: DS) ou une CE seule (Shock-Only: SO). Le critère de jugement principal était la conversion à un rythme sinusal pendant plus de 30 minutes.

Durant les 5 ans de l'étude, 396 patients ont été inclus. Majoritairement masculins, ils avaient en moyenne 60 ans, présentaient une FA depuis approximativement 15 heures et avaient déjà présenté un épisode similaire dans 68% des cas. 96% des patients du groupe DS et 92% du groupe SO ont retrouvé un rythme sinusal (différence absolue: 4%; IC 95%: 0-9; $p = 0,07$). Il n'y avait pas de différence concernant la durée de séjour (7,3 heures) et le taux de retour à domicile (96%). Dans le groupe DS, 52% des patients ont eu une CM seulement.

Il s'agit d'un essai clinique d'excellente qualité: multicentrique et contrôlé, évaluation à l'aveugle des issues, aucun patient perdu de vue, analyse principale en intention de traiter. Si les deux stratégies sont aussi efficaces l'une que l'autre, la tentative de CM permet d'éviter la CE dans plus de la moitié des cas, diminuant ainsi le recours à une sédation plus risquée. La question suivante sera d'identifier quels sont les patients nécessitant une cardioversion. En effet, 5% des patients de cette étude se sont cardioversés spontanément aux urgences et 70% des patients de l'étude Rate Control Versus Electrical Cardioversion Trial 7 – Acute Cardioversion Versus Wait and See

(RACE 7 ACWAS) s'étaient cardioversés spontanément dans les 48 heures.¹⁴

À retenir: pour la FA, la cardioversion, électrique ou médicamenteuse, est une méthode hautement efficace aux urgences.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Lors d'un épisode de pneumothorax spontané primaire, une approche conservatrice peut raisonnablement être proposée aux patients de moins de 50 ans en alternative au drainage thoracique
- L'administration d'acide tranexamique lors d'une hémorragie gastro-intestinale ne devrait plus être systématiquement envisagée
- L'application du Canadian Syncope Risk Score est à présent recommandée pour la stratification du risque et donc l'évaluation des critères d'hospitalisation des patients ayant présenté une syncope
- Bien que l'administration précoce d'acide tranexamique soit probablement bénéfique pour certains types de patients avec traumatisme crânio-cérébral, il n'y a pas d'indication à son administration préhospitalière systématique à tous les neurotraumatisés avant l'imagerie permettant la confirmation d'une hémorragie intracrânienne
- L'évaluation de la fragilité des patients âgés au moyen de l'échelle Clinical Frailty Scale est une aide à la décision dans les questions liées au statut de réanimation cardio-pulmonaire à l'hôpital
- Devant un patient avec une fibrillation auriculaire aiguë, une cardioversion médicamenteuse devrait être tentée avant une cardioversion électrique, tout particulièrement chez les patients jeunes ou lors d'un premier épisode

1 **Brown SGA, Ball EL, Perrin K, et al.

Conservative versus Interventional Treatment for Spontaneous Pneumothorax. *N Engl J Med* 2020;382:405-15.

2 Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD006640.

3 **HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1927-36.

4 Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39:1883-948.

5 **Thiruganasambandamoorthy V, Sivilotti MLA, Le Sage N, et al. Multicenter Emergency Department Validation of the Canadian Syncope Risk Score. *JAMA Intern Med.* 2020;180:737-44.

6 Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, et al. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. *CMAJ* 2016;188:E289-98.

7 The CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1713-23.

8 **Rowell SE, Meier EN, McKnight B,

et al. Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients with Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA* 2020;324:961-74.

9 Pilotto A, Custodero C, Maggi S, et al. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Res Rev* 2020;60:101047.

10 Abraham P, Courvoisier DS, Annweiler C, et al. Validation of the clinical frailty score (CFS) in French language. *BMC Geriatr* 2019;19:322.

11 Aw D, Woodrow L, Ogliari G, Harwood R. Association of Frailty with Mortality in Older Inpatients with Covid-19: A Cohort Study. *Age Ageing* 2020;49:915-22.

12 **Ibitoye SE, Rawlinson S, Cavanagh A,

Phillips V, Shipway DJH. Frailty status predicts futility of cardiopulmonary resuscitation in older adults. *Age Ageing* 2020;afaa104.

13 **Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet* 2020;395:339-49.

14 Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, et al. Early or Delayed Cardioversions in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1499-508.

* à lire

** à lire absolument

Néphrologie

Pr PATRICK SAUDAN^a, Pre SOPHIE DE SEIGNEUX^a et Dr FADI HAIDAR^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 54-8

L'efficacité des gliflozines est également reconnue dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et des néphropathies non diabétiques. Le tolvaptan est maintenant reconnu en Suisse pour le traitement de l'hyponatrémie. Une stratégie de mise en dialyse plus attentiste dans l'insuffisance rénale aiguë est définitivement confirmée. En hémodialyse, quelques progrès sont obtenus dans la prise en charge des dysfonctions d'accès vasculaires et du prurit urémique. Un traitement conservateur d'emblée est préconisé pour une coronaropathie stable également chez les patients en insuffisance rénale terminale. En transplantation rénale, l'emploi d'une immunothérapie cellulaire permettrait de diminuer ou même d'arrêter l'immunosuppression. La perte du greffon peut être évaluée avec un nouveau score prédictif combinant plusieurs marqueurs.

Nephrology: what's new in 2020?

Impact of gliflozines in the treatment of non-diabetic nephropathies and cardiac failure has lately been demonstrated. Tolvaptan has now been recognized in Switzerland as a treatment of hyponatremia. In hemodialysis, some progress has been made in the management of dysfunctional arterio-venous fistulas. A glimmer of hope in the treatment of uremic pruritus? Conservative management of a stable coronary heart disease is also advocated in patients with end-stage kidney disease. Therapy with immune cells may either minimize or remove the need for immunosuppression in renal transplant patients. A new predictive score combining several markers can predict long-term graft failure.

NÉPHROLOGIE GÉNÉRALE

Gliflozines aussi pour les non-diabétiques et les insuffisants cardiaques?

En néphrologie générale, la révolution majeure de l'année 2020 est clairement l'application des gliflozines ou inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose T2 (SGLT2) dans d'autres indications que la néphropathie diabétique.

La première de ces indications est plutôt cardiologique avec deux études publiées sur l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée. La première étude (DAPA-HF) a inclus 4744 patients avec une fraction d'éjection < 40%.¹ En sus du traitement standard de l'insuffisance cardiaque, ils ont été randomisés à recevoir soit 10 mg de dapagliflozine, soit un placebo. Avec un suivi de 18 mois, le risque d'hospitalisation pour aggravation d'une insuffisance cardiaque ou la mortalité était diminué de 28% dans le groupe traité par la dapagliflozine. Cinquante-huit pour cent des patients inclus n'étaient pas diabétiques. La seconde étude (EMPEROR) a été publiée

en octobre 2020 testant cette fois l'empagliflozine chez 3730 patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection < 40%.² Dans cette étude, le risque d'hospitalisation et de mortalité était également diminué de près de 20% dans le groupe empagliflozine et, de plus, la progression de la néphropathie était aussi ralentie. Ces deux études démontrent donc l'efficacité des inhibiteurs SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque chez des patients non diabétiques.

L'emploi des inhibiteurs SGLT2 avait déjà été étudié chez les patients avec une insuffisance rénale avancée dans l'étude CREDENCE, commentée en 2019 dans cette revue.³ Leur efficacité a été à nouveau confirmée chez ces patients avec l'étude DAPA-CKD publiée en octobre 2020.⁴ Dans cette étude, 4304 patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) (débit de filtration glomérulaire (DFG) de 25 à 75 ml/min/1,73 m²) et albuminurie comprise entre 200 et 5000 mg/24 heures ont été randomisés à recevoir soit 10 mg de dapagliflozine, soit un placebo. 33% des patients n'avaient pas de diabète. Les néphropathies non diabétiques étaient essentiellement des néphropathies vasculaires et des glomérulonéphrites chroniques. Les patients avec polykystose rénale ou une maladie immunologique de type vasculaire à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ont été exclus de l'étude. Le critère composite principal (baisse de 50% de la fonction rénale, mise en dialyse ou mortalité rénale et cardiovasculaire) a été diminué de 39% après un suivi de 2,4 années sous dapagliflozine chez les patients avec néphropathie diabétique ou non. Cette étude indique donc encore une fois que les inhibiteurs SGLT2 peuvent être initiés à des clairances relativement basses (ici jusqu'à 25 ml/min/1,73 m²) et également dans les néphropathies non diabétiques. Les inhibiteurs SGLT2 vont donc devenir un traitement de base en addition aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) chez tous les patients ayant une néphropathie diabétique de type II, mais également chez les patients ayant une néphropathie non diabétique avec une albuminurie à plus de 200 mg/24 heures. En effet, si l'effet hypoglycémiant des inhibiteurs SGLT2 diminue avec la progression de la maladie rénale, l'effet natriurétique et néphroprotecteur persiste, il est même amplifié. À noter l'absence d'effets secondaires majeurs: le risque augmenté d'acidocétose euglycémique signalé dans l'étude CREDENCE n'a pas été retrouvé dans l'étude DAPA-CKD. Il n'y a pas de risque d'hypoglycémie chez les patients non diabétiques et le profil de sécurité de ces médicaments est donc tout à fait favorable. L'autorisation d'utilisation des inhibiteurs SGLT2 dans les néphropathies non diabétiques devrait arriver dans l'année 2021 en Suisse.

Place du tolvaptan (et des gliflozines?) dans le traitement de l'hyponatrémie

Une autre nouveauté en néphrologie est l'acceptation par Swissmedic des antagonistes du récepteur 2 de la vasopressine

^aService de néphrologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14
patrick.saudan@hcuge.ch | sophie.designeux@hcuge.ch
fadi.haidar@hcuge.ch

(V) (tolvaptan, Samsca) dans le traitement de l'hyponatrémie sur le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH). Les antagonistes du récepteur V2 sont disponibles depuis plusieurs années aux États-Unis pour le traitement de l'hyponatrémie, alors qu'ils étaient disponibles en Suisse jusqu'à récemment uniquement pour freiner la progression de la polykystose rénale autosomique dominante. Cette nouvelle indication s'adresse uniquement aux patients avec une hyponatrémie secondaire à un SIADH. Elle ne s'applique pas aux hyponatrémies hypovolémiques, où ce traitement est contre-indiqué, et pas encore aux hyponatrémies hypervolémiques telles que celle induite par l'insuffisance cardiaque. Le rationnel de ce traitement avait été démontré dans deux études réalisées en 2006, l'étude SALT-1 et SALT-2, qui avaient inclus un total d'environ 360 patients avec des hyponatrémies hyper ou euvolémiques.⁵ Ces patients avaient été traités par le tolvaptan pendant 30 jours. Ces deux études avaient démontré l'efficacité du tolvaptan à augmenter la natrémie et à diminuer les symptômes liés à l'hyponatrémie. Elles avaient été suivies par une étude observationnelle nommée SALT-WATER, où tous les participants ont été suivis jusqu'à un follow-up moyen de 700 jours, démontrant le maintien de l'efficacité et la sécurité du tolvaptan pour corriger la natrémie. Ces études n'avaient pas de critères de jugement clinique «durs» comme la mortalité ou les hospitalisations. Les antagonistes de la vasopressine (vaptans) sont actuellement recommandés en deuxième intention après une restriction hydrique, attitude à moduler selon la sévérité des symptômes dans le SIADH. L'initiation de ce traitement doit se faire en intrahospitalier au vu du risque de correction trop rapide d'une hyponatrémie. Étant donné son coût important, il est préférable de l'employer plutôt chez des patients avec une hyponatrémie que l'on peut espérer transitoire, par exemple, dans le cadre d'un SIADH oncologique en attente de traitement. Plusieurs études observationnelles ont montré qu'il existait des risques substantiels de surcorrection dans les SIADH, notamment avec des hyponatrémies sévères. Nous proposons donc d'utiliser ce médicament lorsque la restriction hydrique n'est pas suffisante chez les patients avec un SIADH confirmé et une hyponatrémie persistante < 125 mmol/l et associée à des signes cliniques et des symptômes. La natrémie doit être mesurée aux 6 heures après l'initiation du traitement. Dans le SIADH, les inhibiteurs SGLT2, par leur effet de diurèse osmotique et vu leur bonne sécurité d'emploi, pourraient être aussi un traitement de l'hyponatrémie, comme le suggère une étude randomisée de nos confrères bâlois.⁶ Les résultats d'autres études utilisant cette classe de médicaments dans l'hyponatrémie sont attendus prochainement.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

Quand débiter l'épuration rénale? Une controverse définitivement réglée

Nous avons déjà commenté dans cette revue les études ELAIN, AKIKI et IDEAL-ICU en 2016 et 2018.⁷⁻⁹ Les résultats des deux études AKIKI et IDEAL-ICU étaient plutôt en défaveur d'une stratégie de dialyse précoce chez les patients en insuffisance rénale aiguë admis aux soins intensifs. Les résultats de l'étude STARRT-AKI ont été publiés en 2020 et cette étude de grande ampleur tranche d'une manière univoque cette controverse.¹⁰ Cet essai multicentrique, international, a

randomisé plus de 3000 patients soit à recevoir une épuration extrarénale dans les 12 heures suivant l'admission aux soins intensifs si les critères d'éligibilité étaient remplis, soit à adopter une stratégie retardée jusqu'à l'apparition de facteurs de gravité ou si l'insuffisance rénale aiguë persistait après 72 heures. Le critère de jugement primaire était le décès toute cause confondue à 3 mois. La mortalité a été similaire dans les deux groupes (43,9 versus 43,7%). En revanche, chez les patients survivants, plus de 10,4% étaient toujours dépendants de la dialyse dans le groupe stratégie précoce versus 6% dans celui à stratégie retardée. À noter également plus d'effets secondaires dans le groupe stratégie précoce. Au vu de ces résultats, une stratégie d'initiation précoce de l'épuration extrarénale chez ces patients n'est plus recommandée.

DIALYSE

Accès vasculaires: quelques avancées

Trois types d'accès vasculaires sont utilisés chez les patients en hémodialyse: les cathéters de dialyse provisoires ou permanents qui sont à risque élevé d'infections et de thromboses, les fistules prothétiques sujettes principalement à des thromboses et les fistules artérioveineuses (FAV) qui restent la procédure de choix depuis plus de 50 ans. L'accès vasculaire a toujours été le talon d'Achille des patients en hémodialyse et les coûts induits par ses complications et les hospitalisations qui en résultent ont été estimés à environ 5 milliards de dollars par an aux États-Unis.¹¹

Un des principaux problèmes avec la FAV native est son défaut de maturation. Si son débit est trop faible, les ponctions pour permettre l'hémodialyse sont impossibles. Malgré une utilisation extensive d'un bilan angiologique préopératoire pour déterminer préalablement l'état des vaisseaux qui vont être anastomosés pour confectionner une fistule, le taux de maturation des FAV n'a pas augmenté et avoisine toujours les 60%. Une étude rétrospective sur 300 patients ayant eu une création d'une FAV entre 2010 et 2016 a permis de mieux identifier les critères qui sont associés à une maturation suffisante de celle-ci.¹² En analyse multivariée, les trois critères prédominants étaient le diamètre artériel, la pression artérielle systolique et la fraction d'éjection. L'âge, le sexe, la race, le diabète, une insuffisance vasculaire, une obésité et la localisation soit distale (avant-bras), soit proximale (bras) de la fistule, n'étaient pas associés à une maturation adéquate de la FAV. Malgré son dessein rétrospectif, cette étude a mis en évidence l'importance du diamètre intra-artériel comme valeur continue en lieu et place d'une valeur seuil de 2 mm de diamètre (critère couramment utilisé jusqu'alors) et également que des tensions artérielles systoliques supérieures à 150 mm Hg étaient associées à un meilleur développement d'une FAV. Néanmoins, son dessein rétrospectif ne permet pas de proposer l'adoption d'une «hypertension permissive» durant les premières semaines suivant la création d'une FAV. Cette étude ouvre le champ à des études prospectives multicentriques, afin de mieux définir les chances a priori de succès d'une confection de FAV.

Un autre point important de la technique opératoire pour une FAV est le type d'anesthésie employé. Dans une étude randomisée et contrôlée dans trois hôpitaux universitaires écossais,

126 patients ont été randomisés lors de leur création d'une FAV à être anesthésiés, soit localement, soit par une anesthésie régionale.¹³ Celle-ci consistait en un bloc du plexus brachial. À 12 mois postintervention, 79% des patients ayant eu une anesthésie régionale avaient une FAV fonctionnelle, versus 59% dans l'autre groupe. Cette étude était également couplée avec une analyse coût-efficacité qui a démontré que l'anesthésie régionale permettait d'économiser jusqu'à 15 000 CHF par année (quality-adjusted life years) sur un horizon de 5 ans. Si l'anesthésie régionale est une technique plus complexe et demandeuse en ressources humaines initialement, l'effet de la dilatation veineuse induite par le blocage sympathique du plexus brachial permet donc sur le long terme une augmentation du pourcentage de FAV fonctionnelles et donc une économie en termes de diminution de procédures ultérieures (pose de cathéters, interventions de radiologie interventionnelle, nouvelle création de fistule).

Mais qu'en est-il quand la FAV présente une sténose et dysfonctionne? La technique de choix est la dilatation percutanée par angioplastie. Dans le cadre d'une étude prospective, randomisée et multicentrique, 330 patients ont bénéficié d'une angioplastie percutanée transluminale utilisant soit un ballon standard, soit un ballon enduit avec du paclitaxel (substance cytotoxique avec propriétés antisténotiques par diminution de l'hyperplasie néo-intimale).¹⁴ Le critère de jugement clinique était la fonctionnalité (patency) primaire à 6 mois après l'intervention. Dans le groupe traité avec un ballon enduit avec du paclitaxel, celle-ci s'élevait à 82% à 6 mois versus 60% dans l'autre groupe. Concernant les effets secondaires, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. À court terme, une angioplastie utilisant les ballons enduits de paclitaxel permet d'obtenir de meilleurs résultats dans le traitement des sténoses des fistules dysfonctionnelles. Un caveat: cette étude a été subventionnée par l'industrie.

Prurit et douleurs chroniques chez les hémodialysés: avancée thérapeutique et quelques précautions avec la prescription d'analgésiques

Le prurit chez les patients dialysés est un symptôme très fréquent qui grève malheureusement considérablement leur qualité de vie. La pathogénie du prurit associée à l'IRC est encore mal comprise, mais il est admis que les récepteurs kappa-opioïdes dans le système nerveux périphérique jouent un rôle important. La difélikéfaline est un agoniste des récepteurs kappa-opioïdes et sa structure hydrophile diminue le franchissement de la barrière hémato-encéphalique, et elle a donc peu d'influence sur le système nerveux central.

Des études de phase 2 avaient déjà montré l'intérêt de cette substance pour diminuer le prurit chez ces patients et les résultats d'une phase 3 ont été publiés en 2020.¹⁵ Cette étude randomisée en double aveugle versus placebo a enrôlé près de 380 patients âgés en moyenne de 58 ans, en hémodialyse depuis plus de 4 ans. Après 12 semaines d'intervention, le groupe traité par difélikéfaline notait une amélioration de ces symptômes chez 52% des patients (mesurée par une échelle standardisée des répercussions du prurit: worst itching-numerical rating scale) versus seulement 31% dans le groupe qui avait reçu le placebo. Néanmoins, ces résultats prometteurs doivent être pris avec précaution, car s'ils ne

changeaient pas chez 40% des patients qui avaient précédemment des médicaments antiprurigineux (poursuivies durant l'étude) versus ceux qui en étaient vierges, les médicaments antiprurigineux ne comportaient pas de gabapentinoïdes (gabapentine et pregabaline) qui ont aussi prouvé un effet clinique dans plusieurs études randomisées, mais de petite taille. Cette étude était également sponsorisée par l'industrie.

Ces gabapentinoïdes sont d'ailleurs utilisés fréquemment, à l'instar des opioïdes, chez les patients hémodialysés qui souffrent de douleurs chroniques.

Dans une étude cas-témoins faite à l'intérieur de l'étude du registre américain de l'insuffisance rénale terminale (US Renal Data System), toutes les fractures de hanche survenues entre janvier 2009 et septembre 2015 ont été analysées sous l'aune de l'utilisation préalable d'antalgique par ces patients.¹⁶ L'utilisation d'opioïdes était associée à une augmentation des fractures de la hanche de 40% et jusqu'à 66% chez ceux qui en avaient une consommation importante. Cette association n'a pas été retrouvée avec l'usage des gabapentinoïdes.

Mais qu'en est-il de l'association opioïdes et gabapentinoïdes?

En utilisant les données 2010 de ce même registre, une publication a mis en évidence que l'association des opioïdes avec soit la gabapentine, soit la prégabaline, était associée à un risque augmenté de mortalité ou de décès.¹⁷ Cette étude qui a inclus 153 758 patients met donc en garde contre l'utilisation concomitante de ces deux classes d'antalgiques chez les dialysés. Évidemment, une inférence causale ne peut être clairement établie sur la base de cette étude et d'autres recherches prospectives devront mieux définir l'éventuelle nocivité de cette association chez ces patients.

Coronaropathie stable chez les dialysés: privilégier initialement un traitement conservateur?

Chez les patients dialysés avec une maladie coronarienne stable, le traitement d'emblée interventionnel ne semble pas supérieur à une approche conservatrice (médicamenteuse).¹⁸ Les patients en IRC sévère ou dialysés ayant été exclus de la plupart de ces études, il subsistait un doute si un traitement agressif d'emblée d'une maladie coronarienne stable pourrait leur être bénéfique. Dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée, 777 patients avec une IRC avancée (définie par un DFG de moins de 30 ml/min/1,73 m² et dont plus de la moitié étaient déjà en dialyse) ont été randomisés à recevoir soit d'emblée une angioplastie percutanée coronarienne associée à un traitement médicamenteux, soit un traitement médicamenteux seul (l'angioplastie percutanée n'étant proposée que chez les patients avec l'échec ultérieur du traitement médicamenteux).¹⁹ Le critère de jugement clinique primaire était le décès ou un infarctus du myocarde. Le critère de jugement secondaire incluait en plus l'hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque décompensée ou la survenue d'une réanimation. Après un suivi médian de 2,2 ans, le critère primaire s'est produit chez 123 patients du groupe stratégie invasive d'emblée et 109 patients dans le groupe conservateur. Le critère de jugement secondaire n'était pas différent entre les deux groupes. À noter néanmoins que la stratégie invasive était associée à une plus haute incidence d'accident vasculaire

cérébral que le traitement conservateur, et également à une plus grande prévalence de mise en dialyse. Une stratégie invasive d'emblée ne permet donc pas de diminuer le risque de mortalité ou d'infarctus du myocarde chez cette catégorie de patients.

TRANSPLANTATION RÉNALE

L'immunothérapie cellulaire pourrait-elle supplanter les traitements immunosuppresseurs classiques?

L'année 2020 a été marquée par la publication des premiers résultats de travaux menés en clinique sur le thème de l'immunothérapie cellulaire en transplantation rénale. L'utilisation de différentes stratégies de thérapies cellulaires a permis d'induire une tolérance de l'allogreffe rénale chez l'homme et a autorisé ainsi la diminution de l'immunosuppression.^{20,21} L'étude ONE rapporte pour la première fois en situation réelle l'expérience d'équipes européennes et américaines montrant que l'immunothérapie cellulaire proposée pour des greffes rénales avec donneur vivant est sûre, efficace et moins délétère que l'immunosuppression classique.²¹ Cette nouvelle thérapie est associée à moins d'épisodes d'infections et pas plus de rejets. L'étude a permis de comparer sur plus d'un an les résultats entre deux groupes de greffés rénaux, non randomisés, recevant d'une part une immunosuppression standard avec induction par basiliximab et, d'autre part, une thérapie cellulaire venant remplacer l'induction classique et permettant, de plus, une diminution précoce du mycophénolate mofétil et des cibles sanguines de tacrolimus durant cette première année de suivi. La thérapie cellulaire consistait en l'utilisation de cellules T régulatrices et de cellules dendritiques, dérivées des leucocytes des receveurs dans la majorité des cas, ayant permis la minimisation de l'immunosuppression, se résumant ainsi à une monothérapie tacrolimus avec des taux résiduels bas dans un grand nombre de cas. Initialement, les effectifs comportaient 70 patients dans le groupe immunosuppression standard (IS) et 60 dans le groupe thérapie cellulaire (TC). Au final, seuls 38 patients ont reçu la thérapie cellulaire, principalement du fait de la difficulté de fabrication des cellules. Il faut en effet pouvoir disposer de plusieurs millions de cellules par kilogramme de poids pour leur injection par voie intra-veineuse entre J-7 et J+10 par rapport au jour de la transplantation rénale. Sur le critère principal du taux de rejet aigu prouvé par biopsie, les résultats ont été similaires dans les deux groupes: 12% dans le groupe IS et 16% dans le groupe TC. Par ailleurs, l'incidence des événements infectieux d'origine virale était près de 6 fois plus élevée dans le groupe IS que dans le groupe TC. Les incidences d'infections bactériennes et fongiques étaient essentiellement les mêmes dans les deux groupes.

Au total, l'étude ONE, dans cette stratégie globale de regroupement d'essais individuels de thérapies cellulaires se comparant dans leurs propres centres à une immunosuppression classique, fournit de manière innovante des informations significatives et fiables pour un avenir certain et très prometteur de la thérapie cellulaire, plus largement en transplantations d'organes. Nous attendons avec impatience les résultats de l'essai TWO qui cette fois-ci sera randomisé entre thérapie cellulaire et immunosuppression classique.

Poser les bonnes indications de la greffe ABO-incompatible dans la vraie vie

Une étude américaine publiée en 2020 permet de mieux répondre à la question suivante: pour quels patients une transplantation rénale ABO-incompatible (ABOi) est-elle bénéfique de nos jours?²²

Il est en effet bien établi que les greffes de rein à partir de donneur vivant ABOi ont un risque plus élevé de morbidité et de perte de greffe par rapport aux greffes ABO compatibles (ABOc). Cependant, le bénéfice potentiel d'une greffe ABOi de donneur vivant qui survient dans la vie d'un patient insuffisant rénal par rapport aux autres possibilités qui peuvent lui être offertes, comme attendre une greffe ABOc ultérieure que ce soit de donneur vivant ou de donneur décédé, reste difficile à évaluer. À l'ère des greffes de rein avec échanges de paires, en se basant sur les données du registre national américain, cette étude a permis de comparer les taux de mortalité après une greffe donneur vivant ABOi avec ceux d'une population témoin appariée de patients inscrits sur la liste d'attente pour une transplantation rénale. Les effectifs pour cette étude étaient les suivants: 808 patients greffés à partir de donneur vivant ABOi et 2423 témoins appariés parmi 245 158 adultes inscrits pour la première fois sur la liste d'attente pour une greffe de rein seul qui sont restés sur la liste d'attente ou qui ont reçu un greffon d'un donneur ABOc (vivant ou pas) entre 2002 et 2017. Comparativement au traitement conservateur (mise sur liste d'attente pour une transplantation d'un rein de donneur cadavérique), la greffe ABOi a été associée à un risque de mortalité plus élevé dans les 30 premiers jours après la transplantation (survie cumulée de 99,6 versus 99,0%), mais à un risque de mortalité plus faible au-delà de 180 jours après la transplantation. La survie cumulée était comparable pour les receveurs ABOi (97,0%) et les témoins appariés recevant un traitement conservateur (96,4%). Cependant, elle était considérablement plus élevée pour les receveurs de transplantation ABOi à 5 ans (90,0 versus 81,9%) et 10 ans (75,4 versus 68,4%). L'augmentation de la survie des receveurs de transplantation ABOi au cours de la période d'étude était statistiquement significative. Parmi les témoins appariés qui n'ont pas été greffés en ABOi, le temps médian d'attente pour une transplantation rénale était de 4,2 ans. Dans une analyse en sous-groupes incluant des receveurs de transplantation ABOi et des témoins appariés dans des centres ayant une activité de greffe ABOi et de greffe avec dons croisés, la greffe ABOi reste associée à un risque de mortalité plus faible (Hazard Ratio (HR): 0,61 (Intervalle de confiance (IC) à 95%: 0,44-0,85); $p < 0,01$). Les résultats de cette étude suggèrent qu'une greffe donneur vivant ABOi est une option de traitement à considérer pour les patients appartenant à des centres ne disposant pas d'un programme de dons croisés, pour les ceux opposés au don croisé ou ceux qui ne trouvent pas de donneur croisé jugé acceptable pour une greffe plus compatible en une année de temps.

Selon les données de ce registre américain, une greffe donneur vivant ABOi est associée à un bénéfice de survie substantiel par rapport à l'attente d'un organe donneur décédé ABOc. Ce bénéfice de survie conféré par une greffe donneur vivant ABOi consiste en une réduction de l'ordre de 35% de la mortalité sur le long terme par rapport à l'attente d'une greffe ABOc.

Première application de l'intelligence artificielle en transplantation: l'iBox est un nouvel outil de prédiction du risque de perte du greffon rénal

L'iBox est une proposition d'un score pronostique qui se base sur les résultats obtenus auprès d'une population de 4000 receveurs de reins recrutés prospectivement dans quatre hôpitaux français (Necker, Saint-Louis, Foch et CHU de Toulouse) entre 2005 et 2014.²³ Les cohortes de validation externe incluent 3557 receveurs de transplantations rénales d'un donneur vivant ou décédé répartis en 2129 greffés de trois centres en Europe et 1428 de trois centres en Amérique du Nord, recrutés entre 2002 et 2014. Une validation externe supplémentaire a été menée chez des receveurs de transplantation rénale précédemment recrutés dans trois essais cliniques de phases II et III enregistrés et publiés. Au sein de ces cohortes, 32 items considérés comme facteurs pronostiques pour prédire les échecs de greffe de rein ont été analysés. Le nombre cumulé de pertes de greffons dans la cohorte de développement était de 332 à 3 ans, 449 à 5 ans et 549 à 7 ans. Le nombre cumulé de pertes d'allogreffes était de 72 (3,4%), 155 (7,3%) et 206 (9,7%) dans la cohorte de validation européenne et 73 (5,1%), 108 (7,6%) et 148 (10,4%) dans celle de validation américaine, 3, 5 et 7 ans après l'évaluation des risques iBox. Dans l'ensemble, les auteurs retrouvent de bonnes performances de discrimination dans les cohortes de validation externe avec une valeur de test statistique C de 0,81 (IC du percentile à 95%: 0,78 à 0,84) en Europe et de 0,80 (0,76 à 0,84) aux États-Unis. Le score de l'iBox utilisant le modèle complet était supérieur en termes de capacité de prédiction à un modèle iBox simplifié comprenant le DFG estimé (DFGe), la protéinurie et l'anticorps spécifiques du donneur (DSA) anti-Human Leucocyte Antigens (HLA) circulant (indice C de 0,79 avec un IC de 0,77 à 0,81; $p < 0,001$). L'iBox

apparaît comme un score de prédiction du risque combinant des paramètres biologiques de la fonction du greffon, histologiques et immunologiques, établissant de bonnes performances pour prédire le risque d'échec d'allogreffe rénale à long terme. Cet outil est généralisable et reproductible dans différents centres en Europe et aux États-Unis et a montré de bonnes performances dans les essais cliniques thérapeutiques. Il peut être utile pour stratifier les patients en groupes de risque cliniquement significatifs. Il peut apporter une aide certaine pour guider le suivi des patients dans la pratique quotidienne et pour améliorer le processus de prise de décision individuelle. Enfin, il peut représenter un critère complémentaire ou de substitution valide qui pourrait ouvrir des pistes pour améliorer la conception des essais cliniques et le développement de médicaments en transplantation.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les gliflozines ont également une place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et des néphropathies non diabétiques
- Une stratégie de mise en dialyse plus attentiste dans l'insuffisance rénale aiguë est définitivement confirmée
- Un traitement conservateur d'emblée pour la coronaropathie stable doit être également privilégié chez les patients en insuffisance rénale terminale
- L'emploi d'une immunothérapie cellulaire en transplantation rénale permettrait de diminuer ou même d'arrêter l'immunosuppression

1 *McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.

2 **Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.

3 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.

4 **Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.

5 Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.

6 Refardt J, Imber C, Sailer CO, et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:615-24.

7 Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C,

et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2190-9.

8 Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375:122-33.

9 Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 2018;379:1431-42.

10 **Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;383:240-51.

11 Lawson JH, Niklason LE, Roy-Chaudhury P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:586-602.

12 Farrington CA, Robbin ML, Lee T, Barker-Finkel J, Allon M. Early Predictors of Arteriovenous Fistula Maturation: A Novel Perspective on an Enduring Problem. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1617-27.

13 Aitken E, Kearns R, Gaianu L, et al. Long-Term Functional Patency and Cost-Effectiveness of Arteriovenous Fistula Creation under Regional Anesthesia: a Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1871-82.

14 Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, et al. Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas. *N Engl J Med* 2020;383:733-42.

15 Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med* 2020;382:222-32.

16 Vangala C, Niu J, Montez-Rath ME, et al. Hip Fracture Risk among Hemodialysis-Dependent Patients Prescribed Opioids and Gabapentinoids. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1325-34.

17 Waddy SP, Becerra AZ, Ward JB, et al. Concomitant Use of Gabapentinoids with Opioids Is Associated with Increased Mortality and Morbidity among Dialysis Patients. *Am J Nephrol* 2020;51:424-32.

18 Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.

19 Bangalore S, Maron DJ, Hochman JS. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *Reply. N Engl J Med* 2020;383:1091-2.

20 Roemhild A, Otto NM, Moll G, et al. Regulatory T cells for minimising immune suppression in kidney transplantation: phase I/IIa clinical trial. *BMJ* 2020;371:m3734.

21 **Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet* 2020;395:1627-39.

22 Massie AB, Orandi BJ, Waldram MM, et al. Impact of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation on Patient Survival. *Am J Kidney Dis* 2020;76:616-23.

23 Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ* 2019;366:l4923.

* à lire

** à lire absolument

Nutrition-obésité

Jeûne intermittent: une solution pour les maladies métaboliques?

Dr TINH-HAI COLLET^a et Pr ZOLTAN PATAKY^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 59-62

Le traitement de l'obésité repose sur la modification des habitudes et du comportement alimentaire, ainsi que la mise en place d'une activité physique régulière. Les médicaments (orlistat, liraglutide) et la chirurgie bariatrique peuvent être envisagés, mais nécessitent une indication claire et un suivi clinique rapproché. La recherche en chronobiologie explore les bénéfices métaboliques du jeûne intermittent, qui restreint l'alimentation et les boissons caloriques à certaines heures du cycle de 24 heures, ou à certains jours de la semaine ou du mois, pour réinstaurer l'alternance entre anabolisme et catabolisme. Toutefois, les études jusqu'à présent sont limitées par la taille de l'échantillon et la durée du suivi. Il est donc trop tôt pour proposer le jeûne intermittent à tous les patients avec des maladies métaboliques.

Intermittent fasting: A solution for metabolic disorders?

The management of obesity comprises lifestyle changes targeting nutrient content, eating behavior and regular physical activity. Medication (orlistat, liraglutide) and bariatric surgery can later be used, but they require a clear indication and a close follow-up. Studies in chronobiology are now exploring the metabolic benefits of intermittent fasting, which restricts food intake and calorie-containing beverages to a certain window of the 24h cycle, or to certain days of the week/month, thus reinstating the alternance between anabolism and catabolism. However, the current scientific evidence is limited by the sample size and duration of the studies. It is therefore too early for a blanket strategy based on intermittent fasting in all patients with metabolic disorders.

INTRODUCTION

Dans le contexte actuel d'épidémie mondiale d'obésité,¹ les patients et les soignants explorent toutes les options thérapeutiques pour entraîner une perte pondérale. Ceci diminue le risque de complications cardiométaboliques associées à l'obésité, comme le diabète, l'hypertension, les dyslipidémies et les maladies cardiovasculaires, ainsi qu'une espérance de vie réduite et le stigmate psychosocial. Les options thérapeutiques actuelles reposent sur des modifications du contenu et du comportement alimentaire, la mise en place de l'activité physique et d'une hygiène de vie saine.² Si ceci ne suffit pas, un traitement médicamenteux par agoniste du GLP-1 (Gluca-

gon-Like Peptide-1) (liraglutide) ou par inhibition de la lipase pancréatique (orlistat) peut être envisagé, mais il doit être encadré et le remboursement est soumis à certaines conditions.³ Finalement, en cas d'échec de ces thérapies bien conduites pendant au moins 2 ans, la chirurgie bariatrique (by-pass gastrique Roux-en-Y, sleeve gastrectomy, autres) peut être proposée, mais ceci nécessite un encadrement pré-, péri- et postopératoire important, ainsi qu'une étroite collaboration entre les spécialistes de l'obésité, les chirurgiens et les médecins traitants.⁴

Certaines situations ne conviennent pas ou ne répondent pas aux traitements listés ci-dessus. Pour ces raisons, les spécialistes cherchent des alternatives, comme la chrononutrition et le jeûne intermittent, qui ont pris un grand essor ces dernières années, également dans le grand public sous l'influence des réseaux sociaux et de stars influentes. Nous proposons ici une revue de quelques articles scientifiques pour compléter les déclarations parfois spectaculaires dans les médias, et ainsi aider les soignants à répondre en connaissance de cause à leurs patients.

QU'EST-CE QUE LA CHRONONUTRITION ET LE JEÛNE INTERMITTENT?

Dans son acception la plus large, la chrononutrition propose des conseils nutritionnels tenant compte de l'heure et variant ainsi selon les repas ou les jours (préfixe «chrono-»). La chrononutrition, dans un sens plus restreint, a été développée et popularisée en France par le Dr Delabos, dans le but de synchroniser son alimentation aux besoins de l'organisme, soit certains aliments à consommer à certaines heures. Nous éviterons donc ce terme dans cet article pour écarter toute confusion.

Le jeûne intermittent est un concept plus large qui regroupe en fait plusieurs façons de restreindre l'alimentation et les boissons à certains moments, entraînant ainsi une intermission entre anabolisme et catabolisme. Le jeûne intermittent recouvre au moins trois dimensions:

- Une restriction des apports énergétiques (restriction calorique) ou de certains macronutriments.
- Une limitation de la prise alimentaire à certaines heures, certains jours, certaines semaines ou par mois.
- Un possible lien avec les horloges biologiques (rythme circadien).

Ceci explique une certaine confusion de la terminologie lorsqu'on approfondit le sujet.

^aService d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14
tinh-hai.collet@hcuge.ch | zoltan.pataky@hcuge.ch

Face à chaque patient et chaque lecture sur le jeûne intermittent, il convient donc d'en préciser le rythme alimentaire (les horaires, jours et la périodicité de la prise alimentaire) et le contenu nutritionnel (le type d'aliments consommés). Nous proposons ici une classification (**tableau 1**), en reconnaissant d'emblée qu'elle ne s'appliquera pas à toutes les variantes existantes et futures.⁵

EFFETS DU JEÛNE INTERMITTENT SUR LES MALADIES MÉTABOLIQUES

Le jeûne intermittent est étudié depuis des décennies, produisant une littérature foisonnante, également dans les médias grand public. La plupart des études scientifiques sont limitées par une absence de définition claire du protocole d'alimentation (voir page précédente) et une durée courte, ne permettant pas de suivre les effets au-delà de quelques semaines. De plus, ces études se font souvent avec des sujets jeunes, en bonne santé, de sexe masculin et d'origine caucasienne. Ceci limite l'application des résultats à toute la population. Nous résumons toutefois ci-dessous ceux de quelques études récentes.

Jeûne alterné

Certains groupes ont testé chez les personnes diabétiques un jeûne à jours alternés (Alternate Day Fasting), soit une alimentation 1 jour sur 2. Cette baisse drastique de l'apport nutritionnel s'accompagnait d'une perte de poids, d'une baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) en dessous de la cible de 7,0% dans une série de 3 cas,⁶ mais au prix d'hypoglycémies deux fois plus fréquentes les jours de jeûne par rapport aux jours avec alimentation malgré l'adaptation de l'insulinothérapie et des médicaments hypoglycémisants comme les sulfonyles.⁷

Nombre de repas quotidiens

D'autres ont comparé les effets du nombre de repas par jour, en maintenant l'apport calorique et en macronutriments constant. Dans un groupe de 28 patients avec un diabète de type 2 sous insulinothérapie depuis au moins 5 ans et un IMC moyen de 32 kg/m², une étude randomisée contrôlée a comparé l'alimentation sur 3 repas (40 à 47% des apports caloriques le matin et à midi, 10% de l'apport calorique le soir) versus 3 repas (20 à 25% des apports caloriques matin, midi et soir) et 3 collations (10% des apports caloriques chacune, en milieu de matinée, d'après-midi et avant le coucher).⁸ Après 3 mois, le groupe avec 3 repas uniquement avait perdu 5,4 kg et l'HbA1c avait baissé de 1,2% (12 mmol/mol) comparé au groupe avec 3 repas + 3 collations. La glycémie mesurée en continu montrait qu'ils passaient moins de temps en hyperglycémie et la dose totale d'insuline a pu être diminuée de 26 ± 7 UI par jour, avec 3 repas comparés à 3 repas + 3 collations.

Toutefois, il faut être attentif aux modifications du nombre de repas par jour. Chez des adultes de 45 ans en moyenne et de poids normal, l'apport calorique regroupé en un seul repas le soir au lieu de trois repas entraînait certes une petite perte de poids de 1,4 kg, mais on notait déjà des signes de résistance à l'insuline ainsi qu'une perturbation des tests hépatiques et lipidiques.^{9,10}

DES FORMES PLUS MODÉRÉES DE JEÛNE INTERMITTENT?

Certaines variantes de jeûne intermittent peuvent être trop extrêmes pour certains patients (**tableau 1**). Lorsque les études enregistrent les effets indésirables, on note parfois de la fatigue, des malaises, de la soif, des nausées, des vomisse-

TABLEAU 1		Définitions de certains termes décrivant le rythme alimentaire
Terme en anglais	Traduction proposée	Description
Caloric restriction	Restriction calorique	Réduction de l'apport énergétique (calorique), en évitant une dénutrition; parfois combinée avec une restriction de certains macronutriments (graisses, glucides)
Intermittent fasting	Jeûne intermittent	Terme général couvrant plusieurs variantes (cf. texte). Restriction de l'alimentation et des boissons caloriques à certaines périodes sur un cycle de 24 heures, ou à certains jours de la semaine ou du mois
Periodic fasting (PF)	Jeûne périodique	Jeûne (aucun aliment ni boisson calorique) durant 1 ou 2 jours par semaine, alimentation libre les jours restants
Periodic modified fasting	Restriction calorique périodique	Restriction calorique (par exemple 500 ou 800 kcal/j) durant 1 ou 2 jours par semaine, alimentation libre les jours restants
Fasting mimicking diet (FMD)	Régime FMD imitant un jeûne	Restriction calorique et distribution des macronutriments spécifique (cf. texte) pendant 5 jours par mois, les autres 25 jours étant libres; ce cycle est répété sur plusieurs mois (au moins 3)
Alternate day fasting (ADF)	Jeûne à jours alternés	Jeûne 1 jour sur 2 (aucun apport calorique, fasting day), l'autre jour étant libre (parfois nommé jour de «festin», feast day)
Alternate day modified fasting	Restriction calorique à jours alternés	Réduction de l'apport calorique (maximum 25% des besoins énergétiques quotidiens) 1 jour sur 2, l'autre jour étant libre
Time restricted eating/feeding (TRE/TRF)	Jeûne intermittent à heures fixes; régime alimentaire chronologique	Alimentation et boissons caloriques restreintes à une fenêtre horaire sur le cycle de 24 heures. Exemple: TRF 16/8 = jeûne de 16 heures, alimentation sur une période de 8 heures. Variantes selon le nombre d'heures: TRF 18/6, 16/8, 14/10, 12/12

(Adapté de réf. 5).

ments, des céphalées ou des diarrhées.¹¹ De nombreuses études mentionnent des retraits de participants, avec des taux de perte allant jusqu'à 40%, ce qui semble élevé pour une intervention nutritionnelle, sans médicament ni dispositif invasif.

Pour ces raisons, d'autres groupes ont proposé des jeûnes intermittents plus modérés, tout en visant l'amélioration du devenir métabolique. Par exemple, le régime Fasting Mimicking Diet (FMD) reflète la volonté d'imiter le jeûne, mais en maintenant une prise calorique de 35 à 55% des apports énergétiques calculés, ceci seulement 5 jours par mois, alors que les autres 25 jours sont laissés au libre choix, puis le cycle est répété sur 3 mois.¹² Dans une étude croisée de 3 cycles de régime FMD versus 3 mois d'un régime alimentaire contrôle, le groupe suivant le régime FMD a montré une perte de poids (-2,6 kg), une baisse de la pression artérielle (-4,5 mm Hg), de la glycémie à jeun (-0,2 mmol/l), des triglycérides (-0,04 mmol/l), du cholestérol total (-0,2 mmol/l) et du cholestérol LDL (Low Density Lipoprotein) (-0,3 mmol/l). Ces résultats ne sont pas tous cliniquement significatifs, mais ils étaient plus marqués en cas de valeurs initiales anormales. Même avec cette forme de jeûne intermittent, plus facile à suivre (le FMD est un régime hypocalorique 5 jours par mois), seule la moitié des 100 personnes recrutées ont continué l'étude jusqu'à son terme.¹²

D'autres groupes s'intéressent au lien entre rythmes circadiens (les horloges biologiques qui gouvernent l'expression des gènes et des hormones autour du cycle de 24 heures) et rythme alimentaire (l'heure à laquelle les aliments et boissons caloriques sont consommés sur un cycle de 24 heures). Ce concept de régime Time-Restricted Eating (TRE) (ou selon les articles Time-Restricted Feeding (TRF)) peut se traduire par «régime alimentaire chronologique» ou «jeûne à heures fixes». Dans le régime TRE, l'alimentation est restreinte à une fenêtre horaire du cycle de 24 heures, sans limitation sur le contenu ou le type de nutriments consommés. Ce régime TRE est souvent mieux accepté et toléré par les participants.

Chez les souris, une alimentation limitée à 8 heures sur un cycle de 24 heures les protégeait de la prise pondérale liée à une alimentation riche en graisses.¹³ Cet effet impressionnant du régime TRE a été alors testé dans plusieurs études humaines avec des résultats plus mitigés. Dans un collectif de 19 participants, une alimentation de type TRE restreinte à une fenêtre de 10 heures, entraînant une période de 14 heures sans prise calorique, menait après 3 mois du régime à une perte pondérale de 3,3 kg, une baisse de l'IMC de 1,1 kg/m² et une baisse de la pression artérielle de 5 à 6 mm Hg.¹⁴ La seule personne diabétique de cette étude a vu son HbA1c baisser de 1%, mais les résultats étaient moins probants pour les 10 patients avec prédiabète. Les participants analysés, recontactés après 16 mois, avaient en revanche une faible adhérence au régime (5 participants, 26%) ou poursuivaient le TRE partiellement (7 participants, 37%).¹⁴ Toutefois, les multiples études du régime TRE sont difficiles à comparer en raison de protocoles variant la durée de l'alimentation (4, 6, 8, 10, 12 heures), entraînant une période de jeûne variable (20, 18, 16, 14, 12 heures, respectivement) et l'heure de début de la tranche horaire d'alimentation (dans la matinée, la soirée, ou autour de midi).^{11,15,16}

JEÛNE INTERMITTENT: UN EFFET PROBANT SUR LES MALADIES MÉTABOLIQUES?

Les études ci-dessus sont limitées en nombre, par la taille de l'échantillon et dans la durée du suivi. La faisabilité et la mise en œuvre quotidienne d'un jeûne intermittent dans la population générale ne sont donc pas claires. De plus, les résultats doivent encore être confirmés dans d'autres populations, avec d'autres tranches d'âge, les deux sexes, avec ou sans maladie sous-jacente.

Il est indéniable que le jeûne intermittent éveille beaucoup d'intérêt dans la population générale, les médias et les soignants. Des essais à grande échelle et à long terme sont toutefois nécessaires pour déterminer si cette méthode est une alternative possible pour la prise en charge des maladies métaboliques ou de l'obésité.

En plus des effets métaboliques, certaines conséquences dans le domaine des maladies inflammatoires, neurodégénératives et même sur la longévité chez certains animaux sont rapportées.¹⁷ Ceci dépasse toutefois le but de notre article, limité aux patients et à l'être humain en bonne santé.

QUELLE EST LA PLACE DU JEÛNE INTERMITTENT DANS LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ?

Pour traiter l'obésité, le jeûne intermittent apporte une nouvelle approche et fera probablement partie de notre arsenal thérapeutique pour favoriser la perte pondérale, mais il ne sera de loin pas suffisant pour le proposer à large échelle. Une personne souffrant d'obésité aura toujours besoin d'une prise en charge multidisciplinaire qui ne pourra se résumer à une approche diététique isolée. En l'absence d'études en cas de troubles du comportement alimentaire (TCA), ce régime n'est pas à proposer pour la perte de poids chez des patients avec des TCA. En effet, il existe un net risque de les aggraver, comme c'est le cas avec les régimes restrictifs.

Proposer un régime quelconque implique des contraintes pour les patients; la faisabilité de cette méthode au quotidien reste à démontrer. La durée des études à ce jour varie de 1 semaine à maximum 16 semaines et est malheureusement très courte pour tirer des conclusions scientifiquement solides chez l'humain.

CONCLUSION

Les études dans le domaine de l'obésité ou du diabète chez l'humain ne nous permettent pas aujourd'hui de conclure de manière claire sur l'efficacité du jeûne intermittent, ni pour la perte de poids, ni pour l'équilibre glycémique, ni pour d'autres bénéfices métaboliques. Toutefois, on peut retenir des effets intéressants dans de courtes études et chez l'animal qui pourraient mener à de nouvelles options thérapeutiques dans un futur proche.

Ce que l'on savait déjà

Le traitement de l'obésité et la diminution du risque de maladies cardiométaboliques associées combinent modification du comportement alimentaire, activité physique et, si l'indication est retenue, traitement médicamenteux ou chirurgie bariatrique, avec un suivi clinique rapproché.

Ce que cela apporte de nouveau

Le nouveau concept de jeûne intermittent recouvre au moins trois dimensions:

- Une restriction des apports caloriques ou de certains macronutriments.
- Une prise alimentaire limitée à certaines heures, certains jours, certaines semaines ou par mois.
- Un possible lien avec les horloges biologiques (rythme circadien).

Ce que l'on ne sait toujours pas

Les études du jeûne intermittent chez l'humain sont limitées par leur nombre, la taille de l'échantillon et la durée du suivi. Les effets métaboliques dans de courtes études et chez l'animal sont toutefois intéressants et pourraient mener à de nouvelles options thérapeutiques dans un futur proche au vu de la recherche très active en chronobiologie.

Conflit d'intérêts: Le Dr T.-H. Collet mène plusieurs projets de recherche sur le jeûne intermittent, financés par le Fonds national suisse, la Fondation Leenaards, la Fondation Vontobel, la Société suisse d'endocrinologie et diabétologie et la direction des HUG. Le Pr Z. Pataky dirige plusieurs projets de recherche sur l'obésité, dont l'étude sur les effets de GLP-1 sur les circuits de récompense, financée par Novo Nordisk AG.

1 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.

2 *Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific

Statement. *Endocr Rev* 2018;39:79-132.

3 Khara R, Murad MH, Chanda AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34.

4 *Correia JC, Somers F, Golay A, Pataky Z. Obésité : manger moins et bouger plus ? Pas si simple. *Rev Med Suisse* 2020;16:573-7.

5 Anton SD, Moehl K, Donahoo WT,

et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:254-68.

6 Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2017221854.

7 Corley BT, Carroll RW, Hall RM, et al. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2018;35:588-94.

8 Jakubowicz D, Landau Z, Tsameret S, et al. Reduction in Glycated Hemoglobin and Daily Insulin Dose Alongside Circadian Clock Upregulation in Patients With Type 2 Diabetes Consuming a Three-Meal Diet: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2019;42:2171-80.

9 Stote KS, Baer DJ, Spears K, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr* 2007;85:981-8.

10 Carlson O, Martin B, Stote KS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism* 2007;56:1729-34.

11 Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab* 2018;27:1212-

21.e3.

12 Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med* 2017;9:eaai8700.

13 Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab* 2012;15:848-60.

14 Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadorian A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 2020;31:92-104.e5.

15 Moon S, Kang J, Kim SH, et al. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12:1267.

16 Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab* 2020;32:366-78.e3. DOI:10.1016/j.cmet.2020.06.018.

17 *de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019;381:2541-51.

* à lire

** à lire absolument

Ostéoporose

Nouvelle molécule, nouvelles directives

Dre MARIE-JOSÉE BÉGIN^a, Dre BRIGITTE UEBELHART^a, Dr EMMANUEL BIVER^a et Pr SERGE FERRARI^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 63-7

Les nouvelles directives de l'Association suisse contre l'ostéoporose proposent deux nouvelles catégories dans la stratification du risque fracturaire et du traitement: très haut risque (FRAX \geq 20% au-dessus du seuil d'intervention pour l'âge) et risque imminent (fracture ostéoporotique majeure au cours des 2 dernières années). Chez ces patient-e-s, les thérapies parentérales sont indiquées en première intention. Parmi celles-ci, le romosozumab est maintenant disponible en Suisse et est indiqué pour 1 an en l'absence de contre-indication cardiovasculaire, suivi d'un antirésorptif. Concernant le dénosumab, plusieurs études ont démontré que la perte osseuse à l'arrêt peut être, au moins partiellement, prévenue par l'acide zolédronique. Finalement, le score-T atteint sous thérapie pourrait être un indicateur clinique de l'effet antifracturaire.

Osteoporosis: Novel drug, new recommendations

New recommendations from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO) concerning fracture risk stratification and treatment delineate two new risk categories: very high risk (FRAX 10-years probability of fracture at least 20% above the usual intervention threshold) and imminent risk (major osteoporotic fracture in the last 2 years). In these patients, parenteral therapies are recommended first. Among them, romosozumab is now available in Switzerland and is indicated for 1 year in absence of cardiovascular contraindications, followed by an anti-resorptive. Regarding denosumab, several studies indicate that post-treatment bone loss may be, at least partially, prevented by zoledronate. Finally, monitoring BMD changes and the T-score reached on any therapy could be used as an indicator of anti-fracture efficacy.

INTRODUCTION

L'identification des patient-e-s à haut risque de fractures de fragilité et l'initiation d'une thérapie adaptée sont des éléments cruciaux dans la prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose. Compte tenu des nouvelles molécules et des connaissances croissantes acquises au cours des dernières années, plusieurs directives relatives à la prise en charge de l'ostéoporose ont été publiées dans le courant de 2020.¹⁻⁵

L'année 2020 fut également marquée par l'approbation du romosozumab ainsi que par la mise à jour des directives de l'Association suisse contre l'ostéoporose (ASCO), la précédente version remontant à 2015. Celles-ci proposent de nouvelles

recommandations sur la stratification du risque de fracture et le traitement de l'ostéoporose.¹

PATIENT-E-S À TRÈS HAUT RISQUE ET RISQUE IMMINENT

La stratification du risque de fractures doit considérer l'histoire de fractures de fragilité (incluant le site et le caractère récent), la densité minérale osseuse (DMO), l'âge, les facteurs de risque clinique, ainsi que le calcul de la probabilité de fracture ostéoporotique majeure à 10 ans en utilisant le FRAX (www.sheffield.ac.uk/FRAX/).

Une fracture de fragilité est un facteur de risque majeur de fracture subséquente, toutefois l'augmentation du risque de fracture secondaire n'est pas linéaire et près de 40% des deuxième fractures ont lieu dans l'année qui suit la fracture de l'index.⁶ Le risque imminent de fracture se réfère aux deux premières années qui suivent l'événement fracturaire, période au cours de laquelle le risque de récurrence est particulièrement élevé. Les dernières directives de l'ASCO 2020 définissent donc comme à très haut risque ce groupe de patient-e-s avec une fracture récente. Par analogie, elles reconnaissent également comme à très haut risque tout-e patient-e dont la probabilité de fracture ostéoporotique majeure à 10 ans est 20 points de pourcentage supérieur au seuil d'intervention usuel pour l'âge (**figure 1**). Ce risque correspond, à titre d'exemple, à un FRAX à 10 ans de 50% chez un individu de 70 ans.

Deux méta-analyses récentes confirment le bénéfice des différents traitements antiostéoporotiques sur la réduction du risque de fractures.^{7,8} Chez les patient-e-s à très haut risque ou à risque imminent, l'utilisation de thérapies parentérales plus puissantes tel l'acide zolédronique, le dénosumab, le téraparatide et le romosozumab est recommandée en première intention (**figure 2**). Les indications de ces thérapies intègrent le profil clinique du-de la patient-e (fracture vertébrale/de la hanche, fracture récente, etc.) et celui des effets secondaires des différentes molécules (fonction rénale, antécédent oncologique, de radiothérapie, risque cardiovasculaire, etc.). Il a été estimé que ces traitements pourraient prévenir deux fois plus de fractures secondaires que les bisphosphonates oraux lorsque le risque de fracture est imminent.⁹

Nouveau traitement: le romosozumab

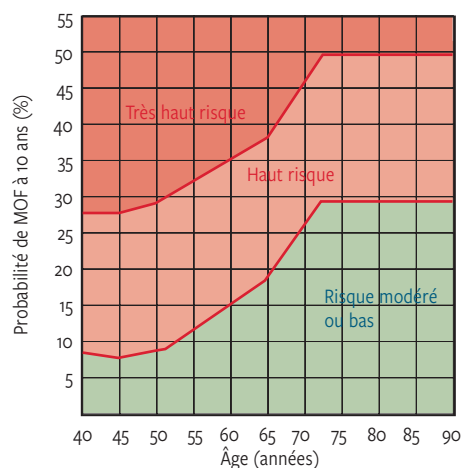
Le romosozumab (Evenity) est un anticorps monoclonal neutralisant la sclérostine, un inhibiteur de la formation osseuse par les ostéoblastes. Il s'agit d'une molécule ayant un effet double sur le métabolisme osseux: il augmente la formation

^aService des maladies osseuses, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14
marie-josée.begin@hcuge.ch | brigitte.uebelhart@hcuge.ch
emmanuel.biver@hcuge.ch | serge.ferrari@unige.ch

FIG 1 Patient-e-s à très haut risque selon les directives ASCO 2020

Les patient-e-s à très haut risque ont un risque $\geq 20\%$ supérieur au seuil d'intervention selon l'âge, basé sur le risque FRAX de fracture ostéoporotique majeure à 10 ans en Suisse.

ASCO: Association suisse contre l'ostéoporose; MOF: fracture ostéoporotique majeure.



osseuse tout en diminuant la résorption osseuse, créant un bilan minéral fortement positif.¹⁰ Le romosozumab a été approuvé par l'European Medicines Agency (EMA) à la fin de l'année 2019 et plus récemment en juillet 2020 par Swissmedic. Il s'agit d'une thérapie injectable, avec des seringues préremplies contenant 105 mg de romosozumab, et donc deux injections (210 mg au total) doivent être administrées en sous-cutanée une fois par mois pendant 12 mois.

Dans l'étude ARCH,¹¹ chez des patient-e-s à (très) haut risque de fracture, le romosozumab pendant 12 mois, suivi d'alendronate pendant 24 mois, a démontré sa supériorité dans la prévention des fractures vertébrales, non vertébrales et des fractures de la hanche, en comparaison à l'alendronate seul. Au cours de la première année de l'étude ARCH, une augmentation des événements cardiovasculaires graves avait été notée dans le groupe romosozumab (50 sur 2040 patients (2,5%)) comparé au groupe alendronate (38 sur 2014 patients (1,9%)), principalement pour les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. En revanche, aucune augmentation du risque n'avait été notée dans une grande étude romosozumab contrôlée par placebo.¹² Plus récemment, une méta-analyse,¹³ incluant 6 études randomisées sur le romosozumab par rapport à un comparateur actif ou un placebo, a démontré une augmentation du critère 4-P Major Adverse Cardiac Events (MACE: composé de la mortalité, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de l'insuffisance cardiaque) avec cette molécule sur 12 à 36 mois (HR: 1,39; IC 95%: 1,01-1,90; p = 0,04), le risque absolu restant toutefois très faible. Pour cette raison, le romosozumab est contre-indiqué chez les patient-e-s avec antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

SÉQUENCE THÉRAPEUTIQUE

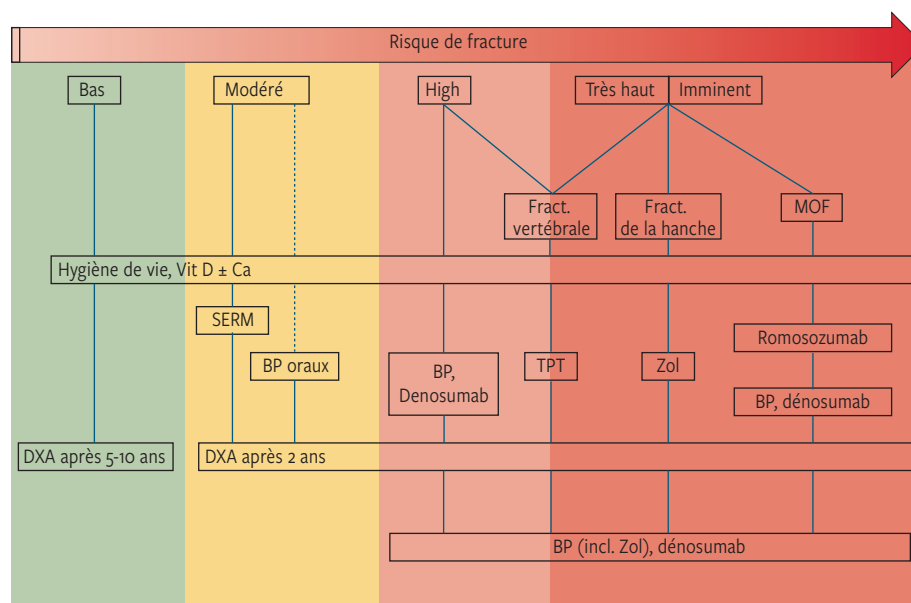
Anaboliques avant ou après antirésorbeurs

Dans l'étude DATA-SWITCH,¹⁴ la séquence téraparatide-dénosumab chez des femmes ménopausées était associée à un gain continu de la DMO, tandis que la séquence dénosumab-téraparatide était associée avec une perte transitoire de DMO à la hanche. Il est à noter que cette perte ne semble toutefois

FIG 2 Recommandations des traitements selon l'ASCO 2020

Selon la stratification du risque, différents traitements sont proposés en première intention.

ASCO: Association suisse contre l'ostéoporose; BP: bisphosphonates; Ca: calcium; DXA: absorptiométrie biphotonique à rayons-X; MOF: fracture ostéoporotique majeure; SERM: modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes; TPT: téraparatide; Vit D: vitamine D; Zol: acide zolédronique.



pas observée lors du passage du dénosumab (12 mois) au romosozumab (12 mois). Dans une étude récente, le romosozumab maintient les gains de DMO obtenus avec le dénosumab et permet un gain supplémentaire moyen de 5,3% après 12 mois à la colonne lombaire.¹⁵

Arrêt du dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le RANK-ligand qui inhibe la résorption osseuse ostéoclastique. Il a démontré son efficacité dans l'amélioration de la DMO et la diminution du risque de fracture de façon persistante jusqu'à 10 ans dans l'ostéoporose postménopausique avec peu d'événements indésirables.¹⁶ Toutefois, n'ayant pas un effet rémanent sur l'os, l'arrêt du dénosumab est associé à un rebond rapide du remodelage osseux associé à la perte du gain de DMO obtenue avec la thérapie^{17,18} et à une augmentation du risque de fractures vertébrales multiples. On recommande actuellement de relayer le dénosumab par un bisphosphonate,^{2,19} afin de consolider le gain obtenu sous dénosumab. Cependant, le régime thérapeutique optimal pour limiter la perte de densité minérale osseuse n'est pas encore établi.

Dans une réanalyse de l'étude crossover Denosumab-Alendronate Preference Study (DAPS),²⁰ dans le groupe ayant été exposé initialement au dénosumab suivi de l'alendronate (n = 115), la majorité des femmes maintenait leur DMO avec un remodelage qui restait inférieur à leur niveau de base. Il faut noter toutefois que l'exposition au dénosumab était limitée à 1 année (2 injections) dans cette étude. Par ailleurs, on notait une perte de DMO plus marquée sous alendronate chez les patientes pour qui le gain avait été le plus considérable sous dénosumab.

Dans une étude observationnelle rétrospective suisse de 120 femmes ménopausées ayant reçu le dénosumab pour 2 à 5 ans, une injection d'acide zolédronique à 6 mois permettait de maintenir 66% du gain de DMO obtenu avec le dénosumab à la colonne lombaire et 49% à la hanche totale. Dans cette revue, aucune patiente avec fractures vertébrales multiples n'était rapportée et le taux de fracture vertébrale clinique était faible (1 par 100 patients-année).²¹ En 2019, l'étude AfterDmab²² avait randomisé, après une durée de 2 à 2,5 ans de dénosumab, des femmes ménopausées ostéopéniques pour recevoir une injection d'acide zolédronique (n = 27) ou 2 doses additionnelles de dénosumab (n = 30) avec un suivi de 24 mois. On concluait qu'une seule dose d'acide zolédronique à 6 mois de la dernière injection de dénosumab prévenait le rebond du remodelage osseux ainsi que la perte de DMO. Plus récemment, lors du suivi à 3 ans de ces patientes, la persistance du maintien de la DMO à la colonne lombaire et au col fémoral était notée chez la majorité des patientes.²³

Également, dans la dernière année, a été publiée l'étude randomisée la plus importante sur le sujet avec 61 participants, lesquels présentaient une ostéopénie très modeste à l'arrêt du dénosumab après en moyenne 4,6 ans de traitement. Les patient-e-s étaient randomisés pour recevoir l'acide zolédronique à 6 mois du dénosumab (n = 20), à 9 mois du dénosumab (n = 20), ou lors de l'augmentation du télépéptide C (CTX) > 1,26 ng/l (n = 21), soit 50% au-dessus

de la normale de la femme ménopausée. Indépendamment du groupe, on concluait à une perte de DMO de l'ordre de 2 à 4% au niveau lombaire à 6 mois et d'environ 5% à 12 mois de la perfusion d'acide zolédronique avec une non-suppression des marqueurs de remodelage osseux.²⁴ À noter que plusieurs patient-e-s dans chaque groupe ont dû être retraité-e-s avec l'acide zolédronique au cours de cette période. Une seule perfusion d'acide zolédronique ne semble donc pas forcément suffisante pour prévenir la perte osseuse et probablement qu'il convient d'avoir une cible de DMO plus élevée avant d'envisager l'arrêt de la thérapie par dénosumab, en raison de cette perte. Également, la disparité dans les données actuelles est possiblement reliée à la durée de traitement de dénosumab avant l'arrêt ainsi qu'aux caractéristiques des patient-e-s étudié-e-s.

Une mise à jour des recommandations de l'European Calcified Tissue Society (ECTS) vient d'être publiée pour guider la prise en charge des clinicien-ne-s à l'arrêt du dénosumab.²⁵

CIBLE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge optimale de la santé osseuse se veut davantage individualisée à chaque patient-e, à ses facteurs de risque, à ses comorbidités, ainsi qu'à son risque de fracture future et imminente. L'approche treat-to-target est une stratégie qui consiste à fixer un objectif thérapeutique avec l'engagement du patient-e et à moduler les choix de traitement proposés en fonction de cet objectif préétabli. Cette approche pourrait aider les clinicien-ne-s à débiter la thérapie antiostéoporotique la plus appropriée, à guider le choix de thérapie subséquente et finalement à suggérer l'arrêt de la thérapie une fois l'objectif atteint.

Déterminer la cible thérapeutique en ostéoporose est particulièrement complexe et controversé; de ce fait, aucun consensus n'a été établi à l'heure actuelle. Les données disponibles semblent favoriser l'utilisation de la DMO (score-T) à la hanche totale comme cible thérapeutique dans l'approche treat-to-target au vu de l'importante corrélation entre l'augmentation de DMO sous traitement et la réduction du risque fracturaire.^{26,27} Dans l'étude FREEDOM Extension, suivant des femmes ayant reçu le dénosumab jusqu'à 10 ans, un gain plus important de DMO à la hanche était associé à une diminution plus notable du risque de fracture vertébrale et non vertébrale subséquente jusqu'à ce que le score-T à la hanche totale approche -1,5 DS, mais pas au-delà.²⁸ Plus récemment, une analyse semblable à partir des données de l'étude ARCH conclut que le score-T obtenu à la hanche après 12 mois de traitement est associé au risque subséquent de fracture vertébrale et non vertébrale, et ce, indépendamment du traitement utilisé (romosozumab ou alendronate).²⁹ Ces données sont corroborées dans la plus récente méta-régression,³⁰ incluant 23 études randomisées sur les différentes thérapies antiostéoporotiques, qui dénotent une association significative entre les changements de DMO à la hanche totale à 24 mois et la réduction des fractures vertébrales, non vertébrales et des fractures de la hanche, supportant l'utilisation du score-T à la hanche comme cible thérapeutique et comme marqueur indirect de la réduction du risque fracturaire.

CONCLUSION

Les lignes directrices de l'ASCO 2020 suggèrent deux nouvelles catégories de risque, soit très haut risque et risque imminent de refracture. Chez ces patient-e-s, une thérapie parentérale est recommandée en première intention, incluant le nouvel anabolique, le romozosumab sous-cutané. La prise en charge optimale à l'arrêt du dénosumab n'est pas encore établie avec certitude, l'acide zolédronique intraveineux semble prévenir en partie la perte osseuse. La densité minérale osseuse à la hanche totale est une cible thérapeutique intéressante, étant associée à la réduction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale.

Conflit d'intérêts: Le Dr Emmanuel Biver a des contacts avec Nestlé, AMGEN et Labatec. Le Pr Serge Ferrari a des contacts avec AMGEN, UCB, Agnovos, Radius et Labatec. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il convient d'identifier les patient-e-s à très haut risque de fracture et/ou à risque imminent de refracture afin de leur offrir une thérapie parentérale en première intention, si possible un traitement anabolique suivi d'une thérapie antirésorptive
- Le romozosumab, anticorps antiscélérone, est une thérapie à double effet anabolique et antirésorbeur, administrable pendant 12 mois, et associé avec un gain majeur de densité minérale osseuse ainsi qu'une diminution du risque de fracture. L'incertitude quant à la sécurité cardiovasculaire du romozosumab le rend contre-indiqué chez les patient-e-s à haut risque cardiovasculaire, incluant ceux avec antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral
- L'arrêt du dénosumab doit être réservé à des patient-e-s dont le risque fracturaire a été minimisé et nécessite une consolidation par un bisphosphonate, en particulier l'acide zolédronique avec un suivi des marqueurs du remodelage osseux (C-télopeptide)
- Le score-T à la hanche totale, qui est associé à la réduction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale sous traitement, est une cible thérapeutique intéressante

- 1 **Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20352.
- 2 *Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1595-622.
- 3 *Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga048.
- 4 *Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:1-12.
- 5 Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update executive summary. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl.1):1-46.
- 6 Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int* 2018;29:1747-57.
- 7 Ding LL, Wen F, Wang H, et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int* 2020;31:961-71.
- 8 Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romozosumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone* 2020;130:115081.
- 9 Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos* 2019;14:12.
- 10 Ferrari SL. Osteoporosis: Romozosumab to rebuild the foundations of bone strength. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:128.
- 11 Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romozosumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.
- 12 Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romozosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.
- 13 Lv F, Cai X, Yang W, et al. Denosumab or romozosumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone* 2020;130:115121.
- 14 Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5.
- 15 McClung MR, Bolognese MA, Brown JP et al. Romozosumab After Denosumab Improves Lumbar Spine and Maintains Total Hip Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Low Bone Mass [abstract]. *Arthritis Rheumatol* [En ligne]. 2020;72(Suppl.10). Disponible sur : acrabstracts.org/abstract/romozosumab-after-denosumab-improves-lumbar-spine-and-maintains-total-hip-bone-mineral-density-in-postmenopausal-women-with-low-bone-mass/
- 16 Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-23.
- 17 Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972-80.
- 18 Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190-8.
- 19 Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017;105:11-7.
- 20 Kendler D, Chines A, Clark P, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e255-64.
- 21 Everts-Graber J, Reichenbach S, Ziswiler HR, Studer U, Lehmann T. A Single Infusion of Zoledronate in Postmenopausal Women Following Denosumab Discontinuation Results in Partial Conservation of Bone Mass Gains. *J Bone Miner Res* 2020;35:1207-15.
- 22 Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, Appelman-Dijkstra NM, Makras P. Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial. *J Bone Miner Res* 2019;34:2220-8.
- 23 Makras P, Papapoulos SE, Polyzos SA, Appelman-Dijkstra NM, Anastasilakis AD. The three-year effect of a single zoledronate infusion on bone mineral density and bone turnover markers following denosumab discontinuation in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2020;138:115478.
- 24 Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: a Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1002/jbmr.4098.
- 25 *Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;dga0756.
- 26 Lewiecki EM. Osteoporosis: Treat-to-Target. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:103-9.
- 27 Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, et al. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017;32:3-10.
- 28 Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, et al. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res* 2019;34:1033-40.
- 29 Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR, et al. T-Score as an Indicator of Fracture Risk During Treatment With Romozosumab or Alendronate in the ARCH Trial. *J Bone Miner Res* 2020;35:1333-42.
- 30 Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:672-82.

* à lire

** à lire absolument

Pédiatrie

Dépistage des nouveau-nés en Suisse pour les déficiences sévères à lymphocytes T et B

Dre ATHINA FOURIKI^a, Dre CAROLINE SCHNIDER^a, Dre KATERINA THEODOROPOULOU^a,
Pre JANA PACHLOPNIK^b, Pr MICHAEL HOFER^a et Pr FABIO CANDOTTI^c

Rev Med Suisse 2021; 17: 68-76

Le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) fait partie des formes sévères d'immunodéficience primaire (IDP) avec un tableau clinique fatal sans traitement précoce et définitif, comme la transplantation des cellules souches hématopoïétiques. Une prise en charge adéquate dès les premiers jours de vie va permettre d'améliorer le devenir des patients avec DICS. Une meilleure prise en charge est devenue possible grâce au dépistage néonatal basé sur la mesure des cercles d'excision des récepteurs des cellules T. Ce test a été introduit en Suisse dans une phase pilote à partir de janvier 2019, avec un dépistage supplémentaire via le dosage des cercles d'excision des recombinants Kappa, qui permet d'identifier des formes graves d'IDP se manifestant surtout par une lymphopénie B profonde.

Newborn screening for severe T and B lymphocyte deficiencies in Switzerland

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) is one of the most severe forms of Primary Immunodeficiencies (PID) and leads to a potentially fatal course of disease without early and definitive treatment. Adequate management, from the first days of life, can improve the survival and outcome of patients with SCID. This can be achieved through newborn screening (NBS) based on the measurement of T-cell receptor excision circles (TREC). Already present in many countries, this NBS test was introduced in Switzerland in January 2019 on a pilot phase. In addition to the assessment of TRECs, the measurement of kappa recombinant excision circles (KREC) has also been introduced at the same time and allows the identification of severe forms of PID characterized by profound B cell lymphopenia.

INTRODUCTION

Les immunodéficiences primaires (IDP) constituent un groupe hétérogène de plus de 400 maladies, résultant d'erreurs innées de l'immunité.¹ Leur phénotype clinique est large, associant une susceptibilité aux infections, allergies, cancers,

maladies auto-immunes et inflammatoires. Elles sont associées à une morbidité et une mortalité importantes et sont classées en fonction de la partie du système immunitaire touchée, comme décrit dans le **tableau 1**.

Le déficit immunitaire combiné sévère (DICS), la forme la plus sévère d'IDP, comporte un groupe d'affections avec des défauts génétiques différents, mais un phénotype commun. Les nouveau-nés peuvent être asymptomatiques, mais développent durant les premiers mois de vie des infections à répétition (virales, bactériennes et fongiques) par des germes opportunistes, des atteintes respiratoires, des diarrhées et un retard de croissance. Ils sont également vulnérables aux infections secondaires induites par les vaccins vivants atténués² et à une dysimmunité. Le DICS est caractérisé par l'absence ou une diminution profonde des lymphocytes T, dues à une anomalie de leur développement dans le thymus. Les valeurs des cellules B et NK peuvent être normales,

TABLEAU 1	Catégories d'immunodéficiences primaires
-----------	--

GM-CSF: facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages; Ig: immunoglobuline; IL-17: interleukine 17; IL-22: interleukine 22; IDP: immunodéficience primaire.

- Immunodéficiences en cellules T et en anticorps
 - Déficit immunitaire combiné sévère (DICS), syndrome d'Omenn
- Immunodéficiences combinées associées avec/ou syndrome bien défini
 - Syndrome d'hyper-IgE autosomique dominant (AD-HIES), syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)
- Déficits principalement en anticorps
 - Agammaglobulinémie liée à l'X
 - Déficit immunitaire commun variable (DICV)
 - Déficit sélectif en IgA
 - Déficit en sous-classe d'IgG
- Maladies de dysrégulation immunologique
 - Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS)
- Défauts congénitaux du nombre ou de la fonction (ou des deux) des phagocytes
 - Granulomatose septique chronique
- Défauts de l'immunité innée
 - Susceptibilité pour: encéphalite à herpès simplex, infections mycosiques, parasitaires ou invasives à bactéries pyogènes
- Déficits en complément
 - Syndrome hémolytique urémique atypique, angioedème héréditaire
- Phénotypes des IDP
 - Immunodéficiences associées à des mutations somatiques (*NLRP3*, *TNFRSF6*) ou aux autoanticorps (anti-IL17, 22, interféron gamma, C1-inhibiteur, GM-CSF)

^aUnité d'immunologie, allergologie et rhumatologie pédiatrique, Service de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService d'immunologie pédiatrique, Hôpital universitaire pour enfants de Zurich, 8032 Zurich, ^cService d'immunologie et allergie, Département de médecine, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
athina.fouriki@chuv.ch | caroline.schnider@chuv.ch
aikaterini.theodoropoulou@chuv.ch | jana.pachlopnik@kispi.uzh.ch
michael.hofer@chuv.ch | fabio.candotti@chuv.ch

réduites ou absentes selon le défaut moléculaire. Par conséquent, les patients atteints n'ont pas d'immunité cellulaire et leur immunité humorale est fortement affaiblie.

La transplantation des cellules souches hématopoïétiques (TCSH) est un traitement efficace pour le DICS et permet de corriger la maladie à long terme. Pour certains patients, la thérapie génique est également une option lorsqu'il n'y a pas de donneur compatible pour une TCSH,³⁻⁶ en particulier dans deux formes de DICS (X-SCID, X-linked Severe Combined Immunodeficiency) et ADA-SCID (Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency).⁷⁻¹⁰ La thérapie enzymatique substitutive est disponible pour l'ADA-SCID et est souvent utilisée comme mesure provisoire jusqu'à ce qu'une thérapie définitive par TCSH ou une thérapie génique soit disponible. Les IDP ne présentant pas de défauts intrinsèques des lymphocytes, mais des défauts thymiques, peuvent bénéficier d'une transplantation thymique.

Le DICS est considéré comme une «urgence pédiatrique et immunologique»,¹¹ car sans intervention efficace, il est associé à un taux de mortalité proche de 100% dans l'âge de 2 ans. Le diagnostic à la naissance par le biais du dépistage néonatal (DNN) permettrait d'éviter l'apparition d'infections et d'autres complications précoces potentiellement sévères et d'améliorer de manière significative le résultat d'une TCSH.¹²⁻¹⁴

Le déficit immunitaire humoral (DIH) est une pathologie caractérisée par un défaut de production des anticorps, qui a comme conséquence l'incapacité à produire une réponse immunitaire efficace, en particulier contre les agents pathogènes extracellulaires. Le DIH se présente par un spectre de symptomatologie clinique, allant des formes asymptomatiques (déficits sélectifs en immunoglobulines A (IgA)) aux agammaglobulinémies congénitales sévères dans lesquelles la production de toutes les immunoglobulines est fortement diminuée en raison du déficit de production des lymphocytes B.

L'incidence des lymphopénies sévères nécessitant une intervention immédiate est estimée à environ 1/50 000 naissances vivantes (NV) pour les DICS et 1/10 000 NV pour les lymphopénies T sévères toutes origines confondues.²

DÉPISTAGE NÉONATAL

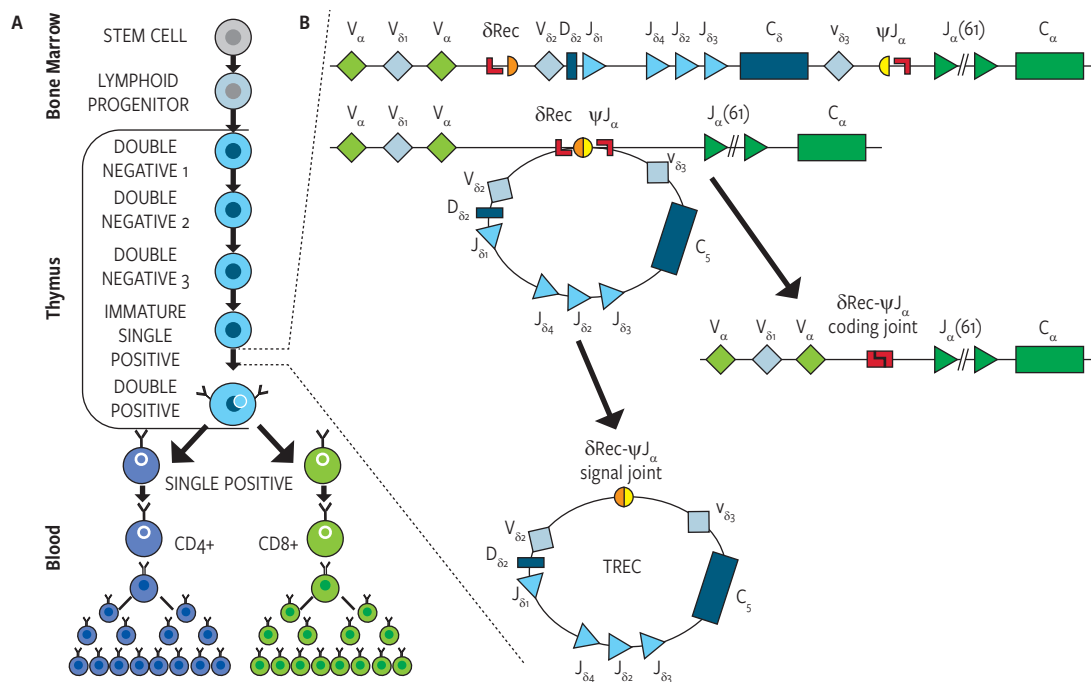
Le DNN est une pratique courante dans les pays développés. Son objectif est l'identification précoce des nouveau-nés asymptomatiques atteints de diverses maladies, pour lesquelles une intervention précoce permet d'éviter des séquelles graves et qui disposent d'un traitement efficace.¹⁵ L'ajout d'une nouvelle entité au test de DNN se base sur le respect des

FIG 1 Différenciation des lymphocytes T et formation des TREC

A. Les progéniteurs lymphoïdes, qui se sont développés à partir de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, migrent vers le thymus pour terminer leur maturation antigène indépendante en cellules T fonctionnelles. Dans le thymus, les cellules T développent leurs marqueurs spécifiques et sont soumises à une évaluation thymique par sélections positive et négative.

B. Comme les segments du gène *TCRD* sont insérés dans les segments du gène *TCRA* le long du chromosome 14q11 (locus *TCRAD*), suite à la recombinaison V(D)J du locus *TCRD*, le locus entier est supprimé de préférence par des réarrangements δ REC- ψ J α . Ce processus donne lieu à une jonction de signal δ REC- ψ J α sur un cercle d'excision (TREC) et à une jonction codante δ REC- ψ J α dans le génome.

TREC: cercles d'excision des récepteurs des cellules T; V(D)J: domaines variables, de diversité, et de jonction.



(Adaptée de réf.³⁷).

principes publiés par Wilson et Jungner en 1968. Les dix critères qui doivent être remplis sont présentés dans le **tableau 2**.¹⁶ Le DICS, qui répond à chacun de ces critères, est donc éligible pour les programmes de DNN.

L'impact potentiel d'un diagnostic précoce par le biais du DNN sur le traitement du DICS a été suggéré par de nombreuses études réalisées par le Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) en Amérique du Nord¹⁷ et le registre SCETIDE en Europe. Le PIDTC a démontré dans une analyse rétrospective de 240 patients que les nourrissons transplantés à un âge supérieur à 3,5 mois et qui avaient une infection active n'avaient que 50% de survie, contrairement à ceux transplantés plus précocement qui avaient 94% de survie.¹⁸ Ces chiffres corroborent les données du registre SCETIDE et d'autres études.^{12,13,19}

SCREENING

Cercles d'excision des récepteurs des cellules T (TREC)

Durant leur maturation normale dans le thymus, les cellules T subissent un épissage et un réarrangement du gène de leur récepteur (T Cell Receptor (TCR)). Les TREC sont de petits

TABLEAU 2	Critères de Wilson et Jungner pour le dépistage néonatal
1. La condition recherchée doit être un problème de santé important	
2. Il devrait y avoir un traitement accepté pour les patients atteints d'une maladie identifiée	
3. Des moyens du diagnostic et de traitement devraient être disponibles	
4. Il doit exister un stade symptomatique latent ou précoce identifiable	
5. Il doit exister un test ou un examen approprié	
6. Le test doit être acceptable pour la population	
7. L'histoire naturelle de l'affection, y compris l'évolution de la maladie latente à la maladie déclarée, doit être bien connue	
8. Il faudrait convenir d'une politique concernant les personnes à traiter	
9. Le coût de la détection des cas (y compris le diagnostic) doit être économiquement équilibré par rapport aux dépenses possibles de soins médicaux dans leur ensemble	
10. La recherche de cas devrait être un processus continu et non un projet «une fois pour toutes»	
11. En outre: l'efficacité des programmes de dépistage doit être scientifiquement prouvée et les avantages du dépistage doivent être supérieurs aux inconvénients	

morceaux circulaires d'ADN épisomiques qui se forment lors du réarrangement du TCR (**figure 1**). Il est important de noter que les TREC sont stables. Ils ne se répliquent pas lorsque les cellules se divisent, mais sont dilués par la prolifération cellulaire et ne sont pas sujets à la dégradation, raison pour

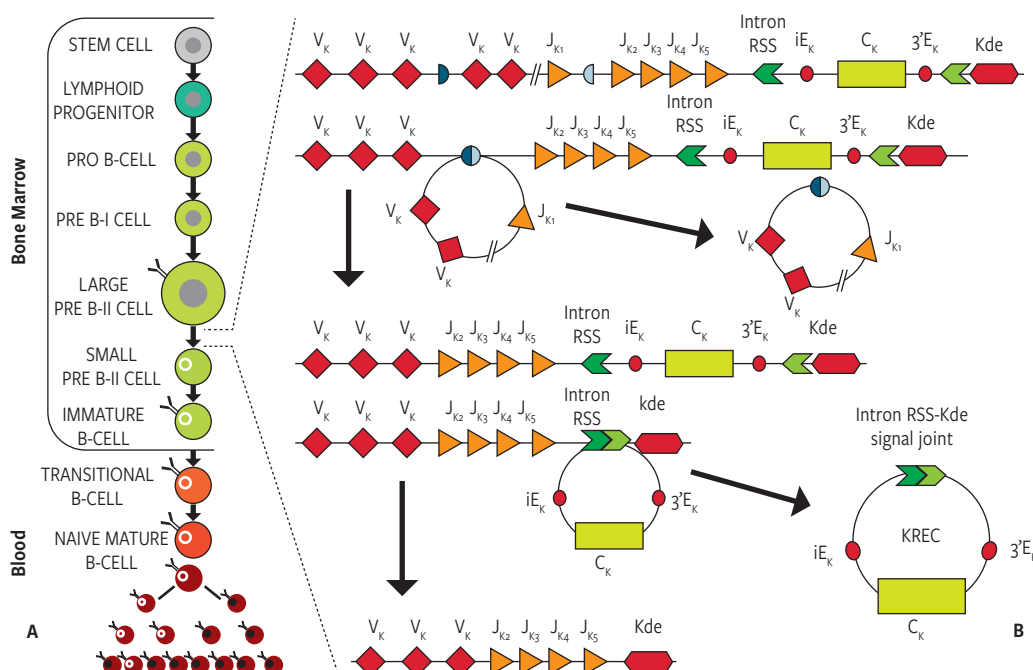
FIG 2

Différenciation des cellules B et formation des KREC

A. Le développement des cellules B commence lorsque les cellules souches lymphoïdes se différencient en cellules B progénitrices (cellules pro-B), qui sont les premières cellules distinctes de lignée B. Au cours de la phase de maturation antigène indépendante, des cellules B immunocompétentes exprimant des IgM et des IgD membranaires sont générées dans la moelle osseuse. Seulement environ 10% des cellules B potentielles atteignent la maturité et quittent la moelle osseuse. Les cellules B naïves de la périphérie meurent en quelques jours, à moins qu'elles ne rencontrent un antigène protéique soluble et des cellules Th activées. Une fois activées, les cellules B prolifèrent dans les organes lymphoïdes secondaires.

B. La différenciation des cellules B du stade de cellules souches au stade de cellules plasmatisques est caractérisée par un réarrangement des Ig V(D)J, des mutations somatiques et un changement de classe d'Ig. La recombinaison V(D)J au sein du locus IGH aboutit à une jonction codante V_K-J_K, suivie d'un réarrangement des éléments RSS et Kde de l'intron avec suppression de l'exon C_K et des amplificateurs. Le joint codant reste présent dans le génome, tandis que le KREC avec le joint signal correspondant est exclu en tant que fragment d'ADN stable et circulaire.

Ig: immunoglobuline; KREC: cercles d'excision des recombinants Kappa; V(D)J: domaines variables, de diversité, et de jonction.



(Adaptée de réf.³⁷).

laquelle ils sont considérés comme un marqueur idéal de détection des cellules T naïves.

Les TREC ont été visualisés pour la première fois au microscope électronique dans les thymocytes de souris en 1982. Il a ensuite été démontré qu'ils étaient le produit du réarrangement des TCR. Douek et coll. ont mis en évidence leur spécificité aux cellules T naïves et des taux réduits en cas d'infection par le VIH.¹⁵ En 2005, Chan et Puck ont décrit pour la première fois l'application du test TREC dans le dépistage à grande échelle des DICS et d'autres formes de lymphopénie à cellules T dans la population.²⁰ La première étude pilote de dépistage de DICS a débuté au Wisconsin en 2008, sous la direction de Routes et Verbsky.²¹ La même année, le premier enfant atteint de DICS est identifié par DNN et transplanté avec succès.

Le test TREC s'effectue à partir d'ADN extrait des gouttes de sang séché (GSS) prélevées à la naissance. Les niveaux de TREC sont quantifiés à l'aide d'une PCR quantitative.^{22,23} Différentes études ont démontré la fiabilité du test à quantifier les TREC et distinguer ainsi les personnes atteintes de DICS des individus sains.²²⁻²⁶ Vu que les cellules mémoires ne contiennent pas de TREC, ce test reste également fiable dans certains cas particuliers, comme le syndrome d'Omenn (DICS associé à une production oligoclonale de lymphocytes T autologues anormaux) ou dans les cas de greffe maternelle de lymphocytes T.²⁷⁻²⁹

L'objectif primaire des programmes de DNN basés sur le test TREC fut initialement l'identification des nouveau-nés atteints de DICS, qui se présentent avec des valeurs TREC très basses ou indétectables. Il permet toutefois également d'identifier les lymphopénies à cellules T dues à d'autres causes primaires et secondaires (**tableau 3**).³⁰

Cercles d'excision des recombinaisons Kappa (KREC)

Un deuxième test a été introduit dans le DNN, il s'agit du dosage des cercles d'excision des recombinaisons Kappa (KREC) permettant la quantification des cellules B récemment développées. Ce test est basé sur la mesure du nombre de KREC et permet le dépistage d'une absence ou d'un faible taux de lymphocytes B.²⁷ Comme les cellules T, les cellules B subissent durant leur maturation un mécanisme de recombinaison de l'ADN, appelé recombinaison domaines variables, de diversité, et de jonction (V(D)J) qui permet la production d'une très grande variété de récepteurs antigéniques à leur surface. Ce processus génère un ADN circulaire épisomique dénommé KREC (**figure 2**). En 2007, Van Zelm et coll. ont décrit l'exclusion des KREC et ont développé un test pour leur quantification basé sur la PCR.³¹ Ils ont démontré que les niveaux de KREC reflétaient l'histoire de la réplication des cellules B et avaient une utilité dans le dépistage des patients souffrant d'un DIH, ainsi que dans l'évaluation de la récupération des cellules B après une Haematopoietic Stem-Cell Transplantation (HSCT).³¹ En 2011, Nakagawa et coll. ont démontré l'utilité du test KREC dans l'identification des nouveau-nés atteints d'un déficit primaire en lymphocytes B.²⁷

La quantification des KREC est utile pour détecter certaines formes de DICS (déficit en ADA d'apparition tardive),³² des cas

de syndrome de cassure de Nijmegen et des formes primaires de DIH. Les mutations apparaissant dans les gènes clés du développement et de la maturation des cellules B donnent lieu à des troubles congénitaux de DIH, notamment l'agammaglobulinémie liée à l'X (X-linked Agammaglobulinemia (XLA)) et les troubles autosomiques récessifs de type XLA.^{22,27,33} Ces pathologies peuvent dès lors être reconnues précocement grâce à un résultat des KREC faibles ou indétectables (DNN positif).

Étant donné l'utilité du test KREC dans le dépistage d'IDP chez les nouveau-nés, un test TREC/KREC couplé a été instauré, permettant l'identification simultanée des nourrissons présentant des formes graves d'IDP se manifestant par une lymphopénie des cellules T et/ou B (**tableau 3**).²²

TABLEAU 3	Causes primaires et secondaires pour de taux bas des TREC/KREC
-----------	--

^aÀ l'exclusion du déficit ZAP70, du déficit MHCII et du déficit tardif en ADA;
^bFaible niveau de TREC et de KREC.
CHARGE: colobome, malformations cardiaques, atrésie des choanes, retard de croissance, anomalies génitales, anomalies de l'oreille; CLOVES: congénital, lipomateux, excroissance, malformations vasculaires, naevus épidermiques, anomalies spinales/squelettiques et/ou scoliose; DOCK8: dédié à la cytokinèse 8; EEC: dysplasie ectodermique, ectrodactylie et fente; EDA-ID: immunodéficience associée à la dysplasie ectodermique; KREC: cercles d'excision des recombinaisons Kappa; TAR: thrombocytopénie et radius absent; TREC: cercles d'excision des récepteurs des cellules T.

Taux bas des TREC	Taux bas des KREC
<ul style="list-style-type: none"> Immunodéficience combinée sévère^a Syndrome de délétion 22q11 Immunodéficience combinée Ataxie télangiectasie Défaut DOCK8 EDA-ID Trisomie 21 Trisomie 18 Syndrome du Kabuki Syndrome CHARGE Syndrome de Noonan Syndrome de Jacobsen Syndrome de rupture de Nijmegen^b Syndrome de Fryns Dysplasie immuno-osseuse de Schimke Hypoplasie des poils du cartilage CLOVES EEC Défaut de Rac2 Le syndrome de renaissance TAR Autres anomalies cytogénétiques, y compris délétion 6p, chromosome 14 en anneau, chromosome 17 en anneau, duplication du chromosome 17p, microdélétion 14q 	<ul style="list-style-type: none"> Immunodéficience combinée sévère (T-B)^b Agammaglobulinémie liée au chromosome X (XLA) Troubles de type XLA Syndrome de rupture de Nijmegen^b
Causes secondaires	
<ul style="list-style-type: none"> Prématurité Maladie cardiaque congénitale Chylothorax Anomalies congénitales multiples Anomalies gastro-intestinales, y compris gastroschisis Troisième secteur Fuite vasculaire Hydrops Leucémie néonatale Maladie auto-immune maternelle Infection maternelle par le VIH Immunosuppression maternelle Autres médicaments maternels, incluant la ritodrine 	<ul style="list-style-type: none"> Immunosuppression maternelle Autres médicaments maternels, y compris ritodrine

SCREENING EN SUISSE

Le programme suisse de dépistage d'IDP des cellules T et B chez les nouveau-nés est actuellement dans une phase pilote qui a commencé en janvier 2019 et durera 5 ans. Les analyses pendant cette phase pilote sont basées sur un test disponible dans le commerce (TREC-KREC-ACTB, kit «SPOTit», ImmunolVD, Stockholm, Suède), qui quantifie les TREC et les KREC au moyen d'un test d'amplification par PCR à partir des GSS.^{26,27,34,35}

Les seuils recommandés par le fabricant pour les TREC et les KREC ont été adaptés par le DNN suisse, afin de permettre une bonne sensibilité en maintenant un faible taux de faux positifs:

- TREC: anormal si < 10 copies/poinçon de GSS.
- KREC: anormal si < 6 copies/poinçon de GSS.³⁴

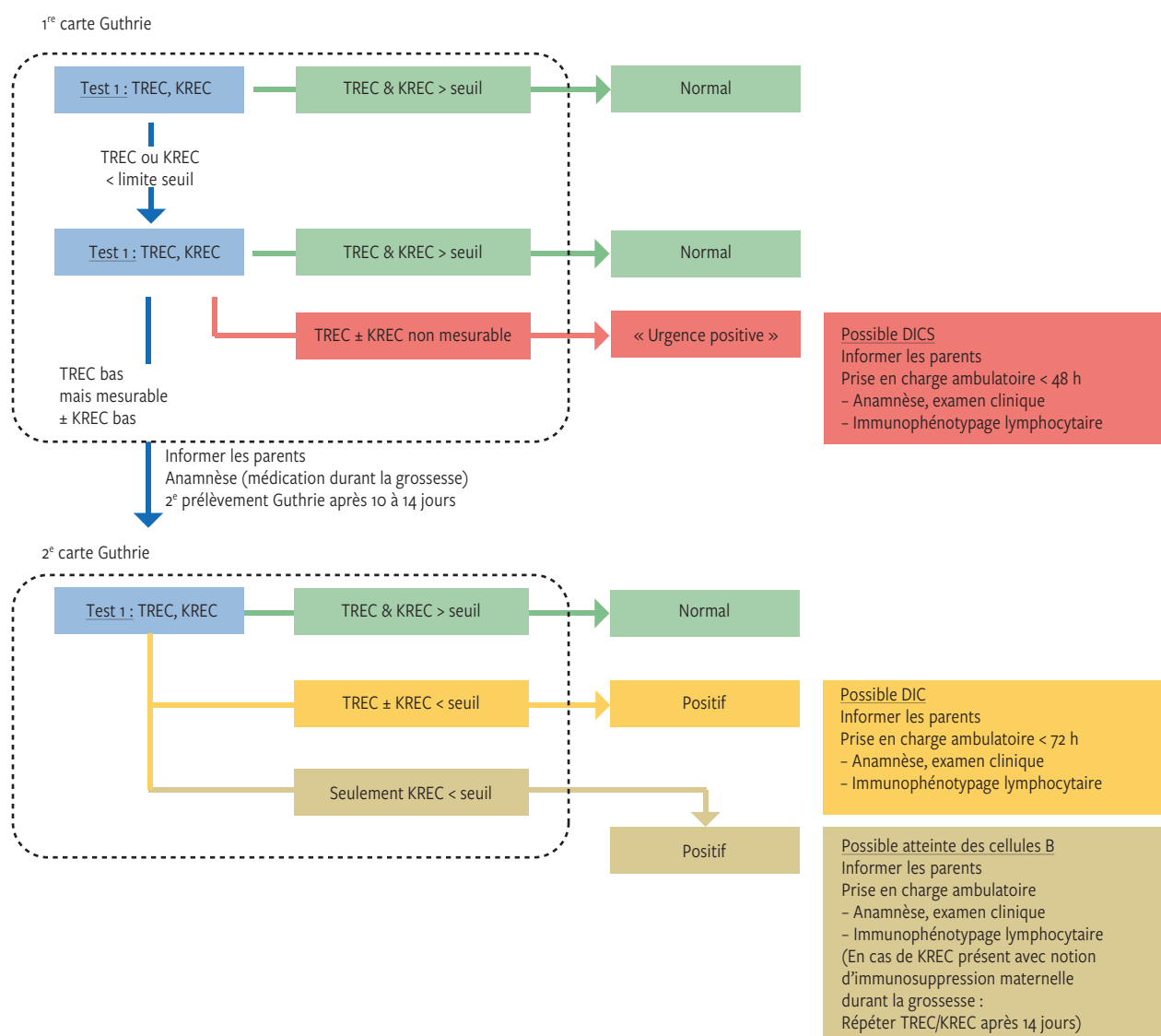
Comme tous les tests de dépistage, il renseigne sur la présence potentielle de la maladie, mais des tests de confirmation restent nécessaires. L'immunophénotypage lymphocytaire, un dosage pondéral des immunoglobulines et un test génétique sont indispensables pour établir le diagnostic du DICS. Les tests sont effectués par étape en fonction des résultats préliminaires et de la gravité potentielle (figure 3).

Les nouveau-nés prématurés peuvent avoir de faibles niveaux de TREC et/ou de KREC en raison de l'immaturité de leur système immunitaire.³⁰ Lorsqu'ils présentent des TREC faibles mais détectables, ils peuvent être suivis cliniquement avec répétition du dosage des TREC/KREC toutes les deux semaines jusqu'à normalisation des résultats ou à un âge gestationnel ajusté de 37 semaines, moment auquel la numération des lymphocytes par cytométrie en flux est effectuée.³⁶

FIG 3

Algorithme de dépistage – TREC/KREC dépistage et évaluation diagnostique initiale

DIC: déficit immunitaire combiné; KREC: cercles d'excision des recombinaisons Kappa; TREC: cercles d'excision des récepteurs des cellules T; DICS: déficit immunitaire combiné sévère.



(Adaptée de réf.³⁴).

TABLEAU 4 Suivi des nourrissons avec déficience primaire sévère des lymphocytes T et B

* Dans certains cas, le nombre total de cellules T peut être plus élevé (même normal) en raison de la greffe maternelle ou d'un SCID incomplet avec expansion périphérique des cellules T autologues.

ACD: acide-citrate-dextrose; ADA: adénosine désaminase; ALAT: alanine aminotransférase; ASAT: aspartate aminotransférase; BCG: bacille de Calmette-Guérin; CMV: cytomégalovirus; DIC: déficit immunitaire combiné; DICS: déficit immunitaire combiné sévère; DNN: dépistage néonatal; EDTA: acide éthylènediaminetétraacétique; FISH: hybridation in situ par fluorescence; FSC: formule sanguine complète; HbC: antigène de base du VHB; HbS: antigène de surface du VHB; HLA: antigène leucocytaire humain; Ig: immunoglobuline; NK: lymphocytes natural killers; PNP: purine nucléoside phosphorylase; PPJ: pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*; ROR: rougeole, oreillons, rubéole; TCSH: transplantation de cellules souches hématopoïétiques; TREC: cas d'excision du récepteur des cellules T; VNTR: Variable Number of Tandem Repeats; VRS: virus respiratoire syncytial.

1. Bilan diagnostique initial

- Anamnèse médicale complète: expositions prénatales, maladies périnatales ayant un impact sur le dépistage (par exemple, médicaments pris pendant la grossesse, causes secondaires en lien avec une baisse des lymphocytes T comme expliquées au **tableau 3**).
- Antécédents familiaux et infectieux: décès dans la petite enfance ou pertes fœtales inexpliquées.
- Examen clinique minutieux à la recherche de caractéristiques dysmorphiques, éruptions cutanées, hépatosplénomégalie, lymphadénopathie, absence de tissu lymphoïde et évaluation de la croissance staturo-pondérale.
- Hémogramme complet, immunophénotypage des lymphocytes, ADA/PPJ, répétition du DNN (carte Guthrie), prélèvement d'ADN (sang).
- Toujours ou au moins en cas d'aspects syndromiques connus: viser à effectuer une première consultation avec un généticien.

Définitions utilisées pour la classification des anomalies des cellules T

Cellules T CD3+ totales	Cellules T CD4+ naïves	Pathologie	Action
> 1500/μl et	> 200/μl	Sain	Pas de tests supplémentaires
≤ 1500/μl	> 200/μl	Suspicion de DIC	Bilan partiel en fonction des résultats (voir coche ci-dessous dans la colonne tout à droite)
≤ 1500/μl ^a	≤ 200/μl	Suspicion de DICS	Bilan complet (voir ci-dessous)

2. Bilan diagnostique des patients avec suspicion de DICS

Examen	Détails	Commentaires	CID
Étape 1			
Hématologie	Formule sanguine complète	Éosinophilie dans (certains) DICS; lymphopénie	x
Chimie	Électrolytes, y compris Ca ²⁺ ionisé, bilirubine totale, ASAT, ALAT, albumine	Hypocalcémie chez (certains) patients avec syndrome de DiGeorge	x
Immunophénotypage des lymphocytes	Cellules B, T, NK, sous-populations de cellules T	Cellules T ± cellules B/NK faibles dans le DICS classique; greffe maternelle probable si les cellules T sont plus nombreuses que prévu et/ou réserve de cellules T à mémoire amplifiée avec cellules T naïves faibles/absentes	x
Dosage pondéral des immunoglobulines	Concentrations totales d'IgA, IgG, IgM (et IgE)	Les IgG peuvent être normales (transfert de la mère au fœtus)	x
Étape 2			
ADA, PNP	Activité enzymatique	Faible déficit en ADA/PPJ	x
Fonction des lymphocytes T	Analyse in vitro de la prolifération des cellules T (mitogène)	Peut être normal en cas de DICS incomplet	x
Test Gamma-H2AX	Test de radiosensibilité	Anormale dans l'ataxie télangiectasie	
TCRβ répertoire	Spectratypage CDR3 (ou cytométrie en flux)	Surtout en cas de DICS incomplet et de syndrome d'Omenn	
Groupe sanguin	Test de groupe sanguin ABO	En préparation pour la TCSH	
Type HLA	Préférence aux cellules myéloïdes en cas de suspicion de greffe maternelle	Sur le patient et les frères et sœurs/parents; en préparation pour la TCSH	
Greffe maternelle	En cas de suspicion (par exemple, discordance entre un taux des TREC faible et un nombre de lymphocytes T plus élevé que prévu ou un nombre faible/absent de lymphocytes T CD4 naïves combiné à un réservoir étendu des lymphocytes T à mémoire)	Phénotypage HLA par cytométrie en flux sur le binôme nourrisson/mère VNTR (filles) ou XY-FISH (garçons) sur des cellules du nourrisson et de l'ADN/cellules de la mère sélectionnées	
Génétique	Séquençage de l'exome entier ± puce à ADN ± autres tests ciblés	Consultation commune avec un généticien; sang/ADN également des parents (et des frères et sœurs si indiqué)	(x)
Recherches microbiologiques			
• Sérologie (sang maternel)	• Dépistage combiné pour VIH, du VHB (HbS, anti-HbS, anti-HbC) • Dépistage VHC (anti-HCV IgG/M), CMV IgG CMV PCR	Peut être obtenu à partir du sérum stocké et prélevé pendant la grossesse	x
• Statut CMV du nourrisson			x

3. Prophylaxie recommandée pour les patients atteints de SCID

Objectif	Médicaments	Commentaires	
Prophylaxie PPJ	Cotrimoxazole 18 mg/kg toutes les 12 h (sur 3 jours par semaine) Leucovorine 15 mg/m ² 1 fois par semaine	Début lorsque la bilirubine totale est inférieure à 2 fois la limite supérieure de la valeur de référence Contrôle régulier de la FSC et des tests de la fonction hépatique, y compris la bilirubine totale	(x)
Prophylaxie fongique	Amphotéricine B PO 100 mg toutes les 8 h OU fluconazole PO 6 mg/kg (toutes les 48 h si âge < 1 mois, toutes les 24 h si ≥ 1 mois)	Amphotéricine B PO: peu ou pas d'absorption par le tractus gastro-intestinal	(x)
Prophylaxie RSV	Palivizumab 15 mg/kg IM toutes les 4 semaines	Prophylaxie pendant la saison du VRS	
Substitution des IgG	IgIV toutes les 3-4 semaines ou SC toutes les semaines	Adapté à la concentration des IgG dans le sérum	(x)

4. Vaccinations**Vaccins vivants (ROR, VZV, rotavirus, fièvre jaune, BCG, typhoïde orale, grippe nasale)**

Patient avec DICS	Contre-indiqué		(x)
Membres de la famille/ contacts proches	Vérification du statut de vaccination et test de la sérologie: si résultats pas clairs, un cycle complet de vaccination ROR et VZV est recommandé Le vaccin ROR peut être administré à tout moment; il ne doit pas y avoir de contact avec un patient atteint de DICS si une personne immunisée contre le VZV présente une éruption cutanée tant que celle-ci persiste		x

Vaccins inactivés

Patient avec DICS	Avantages peu probables – non recommandés		
Membres de la famille/ contacts proches	Vaccin annuel contre la grippe et autres vaccins de routine selon le calendrier national de vaccination		x

(Adapté de réf.34).

ATTITUDE À SUIVRE EN CAS DE DÉPISTAGE POSITIF (TREC OU KREC FAIBLES OU INDÉTECTABLES)

En cas de résultat de TREC indétectables (très forte suspicion de DICS) et pendant la phase pilote, une consultation dans le Service d'immunologie de l'Hôpital pour enfants à Zurich devrait avoir lieu dans un délai de 48 heures. En cas de valeur faible mais détectable, un délai plus long est acceptable mais ne devrait pas dépasser les 72 heures suivant la notification.³⁴

Chez les patients dont les KREC sont faibles ou indétectables, le prélèvement de GSS doit être répété 10 à 14 jours plus tard par la sage-femme, le pédiatre ou un hôpital proche. En cas de persistance d'un résultat anormal, une consultation dans un service d'immunologie doit être organisée. Si le risque de DIH est faible, comme dans le cas de KREC faibles mais détectables et d'immunosuppression maternelle pendant la grossesse, il est possible de discuter avec les parents de répéter le DNN avant de poursuivre les investigations.³⁴

L'évaluation d'un nourrisson présentant un résultat de TREC/KREC anormal comprend une anamnèse pour déterminer en particulier s'il y a eu des expositions prénatales ou des maladies périnatales ayant un impact sur le dépistage et vérifier les antécédents familiaux, ainsi qu'une éventuelle consanguinité. Les antécédents infectieux chez la fratrie et les membres de la famille proche sont également importants et un examen physique complet doit être effectué.³⁴ En plus de l'évaluation clinique, un bilan biologique élargi est nécessaire

pour affiner le diagnostic différentiel et déterminer la gravité de la maladie (**tableau 4**).

ALLAITEMENT MATERNEL

En cas de résultats anormaux de TREC, il est nécessaire de rapidement arrêter l'allaitement et d'évaluer le statut sérologique maternel pour le cytomégalovirus (CMV). Les recommandations du centre de référence suisse à Zurich suggèrent que l'allaitement est contre-indiqué si la mère est CMV positive (**tableau 5**). Cependant, les nouveau-nés prématurés dont les tests de TREC sont faibles mais détectables pourraient tout de même bénéficier du lait maternel pasteurisé, même en cas de séropositivité maternelle pour le CMV, en raison des bénéfices attendus du lait maternel en attendant la répétition du dosage des TREC.³⁴

LIMITES DES STRATÉGIES ACTUELLES DE DÉPISTAGE DE L'IMMUNODÉFICIENCE PRIMAIRE

Le test de dépistage TREC permet d'identifier la majorité des nourrissons atteints de DICS, sauf en cas de défaut moléculaire situé en aval du réarrangement des récepteurs des cellules T. Cela est le cas pour la déficience ZAP70, le déficit du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et certains cas de déficit retardé de l'ADA. Les défauts de fonctionnement des cellules T associés à un taux quantita-

TABLEAU 5 Allaitement des nourrissons avec un dépistage anormal pour les immunodéficiences primaires sévères

^aLes parents doivent être informés de toutes les voies de transmission du CMV (par exemple, la salive) et des signes cliniques de l'infection à CMV; ^bPendant la phase d'évaluation, le lait maternel peut être jeté ou congelé; ^cLa réactivation CMV dans le lait maternel est haute chez les mères CMV IgG positives (IgM négatives); ^dLes parents doivent être informés des voies de transmission possibles du CMV et des précautions à prendre pour éviter l'infection par le CMV; un dépistage régulier du CMV par CMV-PCR dans les urines est recommandé pour ces enfants (par exemple, chaque semaine pendant les 4 premières semaines de vie et toutes les 2 semaines ensuite). La mère doit également être régulièrement testée pour le CMV si elle est initialement séronégative.

ADA: adénosine désaminase; CMV: cytomégalovirus; DICS: déficit immunitaire combiné sévère; KREC: cercles d'excision des recombinants Kappa; PNP: purine nucléoside phosphorylase; TREC: cercles d'excision des récepteurs des cellules T.

Investigations (dès que possible)

Mère: sérologie CMV à partir du sang périphérique (ou du sérum prélevé pendant la grossesse)
Nourrisson: CMV-PCR à partir de l'urine (ou du sang périphérique), pas de carte Guthrie

KREC faibles/indétectables et TREC normaux et ADA/PPN normale

Le lait maternel peut être donné (indépendamment du statut CMV de la mère et de l'âge gestationnel du nourrisson)

TREC faibles/indétectables

1. Phase d'évaluation

	Âge gestationnel	Mère CMV ^a séropositive	Mère CMV séronégative
TREC faibles mais mesurables	< 37 semaines d'aménorrhée	Pas d'allaitement, lait maternel pasteurisé possible (pasteurisation Holder 62,5 °C pendant 30 minutes)	Allaitement maternel possible ^d
	≥ 37 semaines d'aménorrhée	Pas de lait maternel ^b	
TREC non mesurables	Tout âge gestationnel	Pas de lait maternel ^b	Allaitement maternel possible ^d

2. DICS suspecté

	Nourrisson CMV positif	Nourrisson CMV négatif
Mère CMV positive	Pas de lait maternel ^c	Pas de lait maternel ^c
Mère CMV négative	Allaitement maternel possible	Allaitement maternel possible ^d

(Adapté de réf:³⁴).

tivement normal ne sont également pas détectés par le test TREC.

PRISE EN CHARGE DES NOURRISSONS ATTEINTS DE LYMPHOPÉNIE SÉVÈRE À CELLULES T (SUSPICION DE DICS)

Les nourrissons atteints de lymphopénie sévère à cellules T doivent être placés en isolement protecteur pendant leur séjour à l'hôpital et les produits sanguins, si nécessaire, doivent être débarrassés des leucocytes et irradiés.³³ Si le patient est à la maison, sa famille doit recevoir des instructions appropriées sur la manière de réduire le risque d'infection, notamment en ce qui concerne la bonne hygiène des mains et l'évitement des lieux publics et des garderies, la limitation des contacts avec les jeunes enfants et les personnes non vaccinées, et faire bouillir l'eau potable.³⁴

Pour réduire davantage le risque d'infection, les nourrissons peuvent bénéficier d'une prophylaxie (à noter que pour le choix de ce traitement il y a beaucoup d'approches différentes), une substitution par immunoglobulines et une prophylaxie au palivizumab pendant la saison du virus respiratoire syncytial (Respiratory Syncytial Virus (RSV)). Les vaccins vivants sont contre-indiqués pour les nourrissons atteints de lymphopénie sévère à cellules T et les vaccins inactivés ne sont pas recommandés (faibles probabilités d'être efficaces). Le statut vaccinal des membres de la famille doit cependant être activement évalué et en fonction un rattrapage vaccinal ou des rappels doivent être administrés (tableau 4).³⁴

CONCLUSION

Le nouveau test de dépistage néonatal TREC/KREC introduit dans le programme de dépistage néonatal en Suisse en janvier 2019 est en phase pilote; il permet d'identifier précocement

les nouveau-nés atteints de DICS et d'IPD se manifestant par une lymphopénie T et/ou B. Une prise en charge la plus précoce possible a en effet démontré un meilleur pronostic à court, moyen et long termes et la possibilité d'un traitement ciblé et possiblement curatif avec une TCSH notamment. Ce dépistage systématique des nouveau-nés permet également une meilleure connaissance épidémiologique de ces pathologies rares.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le dépistage néonatal (DNN), pratique courante dans les pays développés, a comme objectif principal l'identification précoce des nouveau-nés asymptomatiques atteints de diverses maladies sévères, pour lesquelles une intervention précoce permet d'éviter des séquelles à long terme
- Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) font partie des formes sévères d'immunodéficience primaire (IDP) et sont potentiellement fatals si le diagnostic et la prise en charge sont retardés
- Le diagnostic des DICS à la naissance par le biais du DNN permettrait d'éviter l'apparition d'infections et d'autres complications précoces, augmentant ainsi les chances de réussite d'une transplantation des cellules souches hématopoïétiques
- Le DNN basé sur la mesure des cercles d'excision des récepteurs des cellules T a été introduit en Suisse à partir de janvier 2019 dans une phase pilote, associé à un dépistage supplémentaire via le dosage des cercles d'excision des recombinants Kappa; il permet d'identifier des formes graves d'IDP se manifestant par une lymphopénie profonde des cellules T et B

1 Tangye S, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:24-64.

2 **Van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr* 2019;7:373.

3 Zhang L, Thrasher AJ, Gaspar HB. Current progress on gene therapy for primary immunodeficiencies. *Gene Ther* 2013;20:963-9.

4 Gaspar HB. Gene therapy for ADA-SCID: defining the factors for successful outcome. *Blood* 2012;120:3628-9.

5 Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:1175-82.

6 Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hum Gene Ther* 2012;23:668-75.

7 Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due

to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009;360:447-58.

8 Gaspar HB, Cooray S, Gilmour KC, et al. Long-term persistence of a polyclonal T cell repertoire after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *Sci Transl Med* 2011;3:97ra79.

9 Gaspar HB, Cooray S, Gilmour KC, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency leads to long-term immunological recovery and metabolic correction. *Sci Transl Med* 2011;3:97ra80.

10 Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010;363:355-64.

11 *Van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:561-71.

12 Antoine C, Muller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European

experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.

13 Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011;117:3243-6.

14 Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-16.

15 **Jovanka R. King & Lennart Hammarström. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J Clin Immunol* 2018;38:56-66.

16 Wilson J, Jungner G. The Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organisation, 1968.

17 *Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Primary immune deficiency treatment consortium (PIDTC) update. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:375-85.

18 Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009.

N Engl J Med 2014;371:434-46.

19 Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:602-10. e1-11.

20 Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:391-8.

21 Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA* 2009;302:2465-70.

22 Borte S, von Döbeln U, Fasth A, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 2012;119:2552-5.

23 Borte S, Wang N, Öskarsdóttir S, von Döbeln U, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiencies: beyond SCID and XLA. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1246:118-30.

24 Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The case

- for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol* 2014;34:393-7.
- 25 Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:522-7.
- 26 Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* 2009;155:829-33.
- 27 Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, et al. Quantification of kappa-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:223-5.e2.
- 28 Denianke KS, Frieden IJ, Cowan MJ, Williams ML, McCalmont TH. Cutaneous manifestations of maternal engraftment in patients with severe combined immunodeficiency: a clinicopathologic study. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:227-33.
- 29 Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1082-6.
- 30 *Mauracher A, et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1457-60.e22.
- 31 Van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, van Dongen JJ. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med* 2007;204:645-55.
- 32 Speckmann C, Neumann C, Borte S, et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:991-4.
- 33 King JR, Hammarstrom L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *J Clin Immunol* 2018;38:56-66.
- 34 **Trück J, et al. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay – management recommendations. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20254.
- 35 www.sulm.ch/d/pipette/pipette-archiv/201905
- 36 *Thakar MS, Hintermeyer MK, Gries MG, Routes JM, Verbsky JW. A practical approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency using the T cell receptor excision circle assay. *Front Immunol* 2017;8:1470.
- 37 Chiarini M, Zanotti C, et al. T-cell receptor and K-deleting recombination excision circles in newborn screening of T- and B-cell defects: review of the literature and future challenges. *Journal of Public Health Research* 2013;2:e3.

* à lire

** à lire absolument

Pharmacovigilance

Dr PIERRE EKOBEA^a, Dr ANTON IVANYUK^a et Dre FRANÇOISE LIVIO^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 80-4

Les principales actualités de pharmacovigilance 2020 sont passées en revue. Remdésivir et Covid-19: moins efficace qu'attendu mais assez sûr. Hydroxychloroquine et Covid-19: absence d'efficacité et risque d'arythmies. Orage cytokinique et Covid-19: impact possible sur les paramètres pharmacocinétiques. Inhibiteurs du VEGF: risque d'anévrisme artériel et de dissection. Tofacitinib: risque d'événements thromboemboliques. Ondansétron au 1^{er} trimestre de grossesse: risque controversé de fentes palatines. Fingolimod: contre-indiqué dans la grossesse pour possible risque malformatif. Ranitidine: retrait du marché mondial pour contamination par des nitrosamines. Ulipristal et fibromyomes utérins: retrait du marché pour risque d'atteinte hépatique grave. Mébutate d'ingénol: retrait du marché pour risque paradoxal de cancers cutanés.

Pharmacovigilance update

The main pharmacovigilance updates in 2020 are reviewed. Remdesivir in COVID-19: relatively safe but turns out to be less effective than expected. Hydroxychloroquine in COVID-19: lack of efficacy and risk of arrhythmias. Cytokines storm in COVID-19: may impact pharmacokinetics. VEGF inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Tofacitinib: dose-dependant risk of venous thromboembolic events. Ondansetron in the first trimester of pregnancy: a highly debated risk of orofacial cleft defects. Fingolimod: contra-indicated during pregnancy due to suspected risk of congenital malformations. Ranitidine: global market withdrawal due to contamination with nitrosamines. Ulipristal for uterine fibroids: market withdrawal due to risk of severe liver injury. Ingenol mebutate: market withdrawal due to paradoxical risk of skin cancers.

INTRODUCTION

La sélection des sujets traités a été faite sur la base des communiqués diffusés en 2020 par différentes agences du médicament, notamment la Food and Drug Administration (FDA), l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) et Swissmedic, ainsi que la littérature. Quelques sujets liés au Covid-19 ont été inclus dans cet article, la pandémie à SARS-CoV-2 étant l'événement marquant de 2020.

REMDÉSIVIR ET COVID-19: PLUTÔT BIEN TOLÉRÉ MAIS MOINS EFFICACE QU'ANTICIPÉ

Le remdésivir (Veklury) est une prodrogue dont le principal métabolite actif (GS-441524) a une activité antivirale, notam-

ment sur le virus Ebola. Sur la base d'études précliniques, cet antiviral a rapidement été préconisé comme une des options thérapeutiques au début de la pandémie à SARS-CoV-2. En été 2020, l'EMA et la FDA ont accordé une autorisation conditionnelle de mise sur le marché pour la prise en charge des patients Covid-19, suite aux résultats d'un essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle. Dans cette étude portant sur des patients Covid-19 avec pneumonie, les patients du groupe remdésivir s'étaient rétablis plus rapidement que ceux du groupe placebo (10 jours versus 15 jours).¹ En octobre 2020, l'analyse intermédiaire des données de l'étude randomisée ouverte Solidarity conduite par l'OMS ne montrait au contraire pas de bénéfices du remdésivir (n = 2743) par rapport au traitement standard (n = 2708) sur la mortalité, le recours à une assistance ventilatoire et la durée d'hospitalisation.² Certains auteurs ont néanmoins suggéré que le remdésivir initié plus précocement pourrait être plus efficace.³

Sur le plan des effets indésirables, des élévations généralement modérées des transaminases et parfois de la bilirubine ont été rapportées, y compris dans les essais cliniques chez des volontaires sains. Un monitoring des tests hépatiques est d'ailleurs recommandé avant et pendant le traitement de remdésivir. La fréquence de cet effet indésirable n'est pas connue.⁴

Le potentiel d'interaction médicamenteuse du remdésivir est faible. Il n'est ni inhibiteur ni inducteur d'enzymes responsables du métabolisme ou de transporteurs de médicaments, de ce fait il n'impacte pas la pharmacocinétique d'autres médicaments. Dans l'autre sens, on ne s'attend pas à ce que la pharmacocinétique du remdésivir soit significativement influencée par des inhibiteurs ou des inducteurs du fait qu'il est caractérisé par un coefficient d'extraction hépatique élevé et métabolisé principalement par des hydrolases. La dexaméthasone, un inducteur modéré du cytochrome (CYP) 3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp), peut donc être associée sans ajustement posologique du remdésivir.⁵

Enfin, le remdésivir n'est pas recommandé, mais pas formellement contre-indiqué, chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min, le fabricant ne proposant pas d'ajustement posologique en dessous de ce seuil. Le principal métabolite actif du remdésivir, le GS-441524, est éliminé par voie rénale, tout comme un de ses excipients, le sulfobutyléther- β -cyclodextrine de sodium (SBECD). Les éventuelles conséquences d'une accumulation de GS-441524 en cas d'insuffisance rénale ne sont pas connues. Des problèmes n'ont toutefois pas été spécifiquement rapportés chez les insuffisants rénaux, notamment dans les études sur Ebola.⁶ Les toxicités hépatique et rénale du SBECD ont essentiellement été observées chez des animaux exposés à des doses très élevées de cet agent solubilisant.⁷

^aService de pharmacologie clinique, Département des laboratoires, CHUV, 1011 Lausanne
pierre.ekobena@chuv.ch | anton.ivanyuk@chuv.ch | francoise.livio@chuv.ch

HYDROXYCHLOROQUINE ET COVID-19: ABSENCE D'EFFICACITÉ ET RISQUES D'ARYTHMIES

L'hydroxychloroquine (Plaquenil) est commercialisée depuis des décennies comme antimalarique ainsi que pour le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde et les photodermatoses. Dans ces indications, ce médicament apparaît relativement bien toléré sur le court terme, même si des cas isolés de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmies ont été rapportés.

Au début de la pandémie à SARS-CoV-2, l'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine a été préconisée sur la base d'évidences limitées en faveur d'un effet antiviral (études in vitro, études cliniques non randomisées), et même enregistrée par la FDA en mars 2020 selon une procédure d'urgence. En juin 2020, cet enregistrement a été révoqué et l'hydroxychloroquine n'est désormais plus recommandée du fait de l'absence de bénéfices observés dans 3 études randomisées contrôlées chez des patients Covid-19 hospitalisés.^{8,9} Dans une de ces études, des cas de QT significativement allongés ont été plus fréquemment observés chez les patients sous hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine en comparaison des patients sans ces traitements.¹⁰ Plusieurs études rétrospectives ont également rapporté des allongements significatifs du QT (> 500 ms, delta QT > 60 ms) chez > 10% des patients Covid-19 exposés à ces traitements, occasionnellement compliqués d'arythmies malignes.¹¹⁻¹³ En outre, de nombreux cas d'arythmies sévères chez des patients Covid-19 exposés ont été déclarés spontanément aux autorités sanitaires.

La sécurité des médicaments n'est pas nécessairement extrapolable d'une population à une autre: les patients Covid-19 hospitalisés ont fréquemment des comorbidités sous-jacentes, des comédications ainsi que des défaillances aiguës d'organes consécutives à l'infection virale, facteurs pouvant tous individuellement potentialiser le risque d'allongement du QT et d'arythmies. L'hydroxychloroquine, d'autant plus si elle est associée à l'azithromycine, constitue un facteur de risque supplémentaire.¹⁴ Par ailleurs, l'efficacité d'un traitement in vitro ne se confirme pas automatiquement in vivo. Les études cliniques randomisées et contrôlées restent donc indispensables pour évaluer le rapport bénéfice-risque de tout médicament envisagé pour une nouvelle indication, même s'il s'agit d'un «vieux» médicament.

COVID-19: IMPACT DE L'ORAGE CYTOKINIQUE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE

Les états inflammatoires sont associés à une libération de cytokines pouvant inhiber la transcription de gènes codant pour des enzymes responsables du métabolisme et des transporteurs de médicaments, tels que les enzymes du CYP450 et la P-gp. Ces modifications peuvent conduire à une augmentation de l'exposition aux médicaments substrats, via une biodisponibilité accrue et/ou une diminution de la clairance. L'impact est cytokine-dépendant, soit variable selon le type d'inflammation. Les immunomodulateurs tendent à limiter cet effet via leur action neutralisante sur les cytokines, à l'instar du tocilizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-6.

Une inflammation marquée avec libération de cytokines est observée chez les patients les plus sévèrement atteints par le SARS-CoV-2. Une étude a montré que les patients Covid-19 traités par lopinavir, un substrat du CYP3A4 boosté par le ritonavir, présentaient des concentrations plasmatiques de lopinavir 3,5 fois plus élevées que celles observées chez ceux traités pour une infection par le VIH, non expliquées par la dose ou une dysfonction hépatique. Les concentrations de lopinavir étaient en revanche corrélées positivement au degré d'inflammation quantifié par la protéine C-réactive (CRP), et significativement plus basses dans le sous-groupe de patients préalablement traités par tocilizumab.¹⁵ À noter que malgré ces concentrations systémiques élevées de lopinavir, les concentrations libres attendues au niveau pulmonaire étaient bien en dessous de la concentration efficace médiane (EC₅₀) pour le SARS-CoV-2, ce qui peut expliquer le manque d'efficacité de cet antiviral.

Dans une autre étude réalisée chez des patients Covid-19 traités au long cours par rivaroxaban, les concentrations de cet anticoagulant étaient 7 à 31 fois plus élevées sous lopinavir/ritonavir qu'avant l'infection. Cette surexposition massive s'explique probablement par l'impact direct de l'inflammation sur la pharmacocinétique du rivaroxaban (substrat du CYP3A4 et de la P-gp), mais aussi par l'interaction avec les inhibiteurs lopinavir/ritonavir dont la magnitude est concentration-dépendante, donc accrue dans le contexte de l'inflammation.¹⁶

Les réactions inflammatoires sévères, liées ou non au Covid-19, peuvent être à l'origine d'une surexposition à certains médicaments, notamment les substrats du CYP3A4 et de la P-gp. Les médicaments substrats à marge thérapeutique étroite, comme les anticoagulants oraux directs, le tacrolimus, la ciclosporine ou certains opiacés, sont associés à un risque élevé d'effets indésirables en cas de surexposition. Dans ces situations, un suivi clinique et/ou biologique rapproché est recommandé afin d'ajuster le traitement le cas échéant.

ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR: DES ANÉVRISMES ET DISSECTIONS ARTÉRIELLES

Les inhibiteurs de la voie du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium endovasculaire) administrés par voie systémique, comme les bévécizumab (Avastin), sorafénib (Nexavar), sunitinib (Sutent), axitinib (Inlyta), pazopanib (Votrient), aflibercept (Zaltrap), cabozantinib (Cabometyx), lenvatinib (Kisplyx, Lenvima), nintédanib (Ofev), ponatinib (Iclusig), ramucirumab (Cyramza), régorafénib (Stivarga) et vandétanib (Caprelsa), inhibent l'angiogenèse et sont enregistrés pour le traitement de certaines tumeurs solides avancées.

Suite à une analyse de 660 cas dans la base de données de pharmacovigilance européenne, l'EMA a conclu que les anti-VEGF pouvaient favoriser la survenue d'anévrismes et de dissections artérielles.¹⁷ Dans cette analyse, les atteintes de l'aorte étaient les plus fréquemment rapportées, parfois avec issue fatale sur rupture ou dissection. Les délais entre le début de l'exposition au traitement et la survenue de ces atteintes sont variables, de quelques semaines à quelques années.¹⁸⁻²⁰ Le mécanisme d'action impliquerait une altération de l'intégrité de l'endothélium, en partie par le biais de l'HTA

très fréquemment induite par les anti-VEGF. Les patients avec facteurs de risque cardiovasculaire préexistants, notamment une HTA, sont les plus exposés à ces complications.

En pratique, il convient de contrôler au mieux les facteurs de risque, tels que l'HTA ou le tabagisme, et d'évoquer rapidement le diagnostic d'anévrisme ou de dissection en cas de clinique évocatrice chez un patient sous anti-VEGF.

TOFACITINIB: UN RISQUE DOSE-DÉPENDANT D'ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES

Le tofacitinib (Xeljanz), un inhibiteur de Janus kinases, est un traitement de 2^e ligne de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de l'arthrite psoriasique et de la colite ulcéreuse. Une mise en garde concernant un risque dose-dépendant d'événements thromboemboliques veineux lié au tofacitinib a été émise sur la base de résultats préliminaires d'une étude observationnelle. Chez des patients de ≥ 50 ans avec PR, les embolies pulmonaires étaient respectivement 3 et 6 fois plus fréquentes dans les groupes tofacitinib 2×5 mg/jour et 2×10 mg/jour comparé au groupe anti-TNF. La mortalité était également plus élevée dans les groupes tofacitinib, principalement d'origines cardiovasculaire, infectieuse et tumorale.^{21,22} Deux autres inhibiteurs de Janus kinases, le baricitinib (Olmiant) et l'upadacitinib (Rinvoq), semblent également associés à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux, suggérant un effet indésirable de classe dont le mécanisme n'est toutefois pas caractérisé.²³

Dans ce contexte, ces traitements sont plutôt à éviter chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque d'événements thromboemboliques et, compte tenu de la dose-dépendance de cet effet indésirable, la posologie recommandée de 2×5 mg/jour dans la PR et l'arthrite psoriasique ne doit pas être dépassée. Pour la colite ulcéreuse, la posologie recommandée à l'initiation du traitement est maintenue, soit 2×10 mg/jour pendant au maximum 16 semaines, puis 2×5 mg/jour au-delà.

ONDANSÉTRON AU 1^{ER} TRIMESTRE DE GROSSESSE: UN RISQUE DE FENTES LABIOPALATINES?

L'ondansétron (Zofran) est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ enregistré pour la prise en charge des nausées et vomissements en oncologie ou en postopératoire. Cet antiémétique est fréquemment prescrit hors indication, notamment pour traiter les nausées et vomissements du début de grossesse.

L'EMA et d'autres agences européennes du médicament recommandent désormais de ne plus utiliser l'ondansétron au premier trimestre de grossesse. Cette recommandation fait suite à la publication récente de deux études dans lesquelles une augmentation de fentes labiopalatines a été mise en évidence chez les nouveau-nés exposés in utero au premier trimestre. Dans une étude rétrospective basée sur des données d'assurances incluant un peu plus de 1,8 million de femmes enceintes, le risque absolu de fentes labiopalatines était de 14 pour 10 000 naissances dans le groupe exposé versus 11 pour 10 000 dans le groupe non exposé, soit une

différence absolue limitée à 3 cas pour 10 000 naissances. Cette différence était d'ailleurs à la limite de la signification statistique (risque relatif ajusté: 1,24; intervalle de confiance (IC) 95%: 1,03-1,48), alors que l'analyse a été réalisée sur un très grand collectif et que des facteurs confondants résiduels sont fréquents dans ce type d'études.²⁴ Paradoxalement, une augmentation de risque n'a pas été retrouvée lorsque l'ondansétron était administré par voie intraveineuse.²⁵ Une autre étude du même type, portant sur 864 083 femmes enceintes, n'a montré qu'une tendance statistiquement non significative à l'augmentation des fentes labiopalatines dans le groupe exposé versus non exposé (odds ratio: 1,30; IC 95%: 0,75-2,25).²⁶

Ainsi, la recommandation européenne paraît disproportionnée en regard d'un risque tératogène qui, s'il existe, est faible. L'ondansétron devrait donc rester une option thérapeutique pour traiter les nausées et vomissements gravidiques en cas d'échec des traitements de première ligne.

FINGOLIMOD: CONTRE-INDIQUÉ DURANT LA GROSSESSE

Le fingolimod (Gilenya) est le premier traitement oral enregistré pour la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente. Initialement non recommandé durant la grossesse en raison d'un effet tératogène chez l'animal, il est désormais formellement contre-indiqué chez les femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace.

Des données observationnelles prospectives de quelque 1465 femmes traitées par fingolimod durant la grossesse ont en effet mis en évidence un doublement du taux de malformations chez les nouveau-nés exposés in utero par rapport à la population générale (2-3%).²⁷ Les malformations les plus fréquemment observées étaient cardiaques (défaut de fermeture des septa, tétralogie de Fallot), rénales et musculosquelettiques. Dans une étude ayant comparé les issues de grossesse après exposition in utero au fingolimod (n = 63) versus interféron bêta (n = 62), le taux de malformations était respectivement de 4,8 versus 2,3%.²⁸

Même si la causalité de cette association n'est pas prouvée par ces études observationnelles, le principe de précaution s'applique. Ainsi, dans le cas où une grossesse est envisagée, le fingolimod doit être interrompu au moins 2 mois avant la conception, du fait de sa longue demi-vie (6-9 jours). La suite de la prise en charge neurologique doit être discutée avec la patiente, à individualiser en fonction de l'activité de base de la SEP et la planification de la grossesse. À noter que des poussées sévères sur phénomène rebond peuvent survenir, classiquement entre 2 et 4 mois après l'arrêt du fingolimod.²⁹ Si une grossesse est diagnostiquée chez une patiente traitée par fingolimod, ce dernier doit être immédiatement stoppé et un suivi échographique foetal est recommandé.

RANITIDINE: RETRAIT EN RAISON D'UNE CONTAMINATION PAR DES NITROSAMINES

En avril 2020, la ranitidine (Zantac), un antagoniste spécifique des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂), a été retirée

du marché mondial suite à la mise en évidence de N-nitrosodiméthylamine (NDMA), un probable carcinogène chez l'homme. Des quantités de NDMA dépassant le seuil autorisé ont en effet été détectées dans une fraction significative de produits à base de ranitidine analysés par la FDA.³⁰ En plus d'une possible contamination durant la fabrication, du NDMA peut se former à partir de la ranitidine elle-même, en particulier lorsque le médicament est stocké longtemps et/ou à des températures élevées.³¹ Par ailleurs, la question d'une éventuelle formation de NDMA in vivo, survenant après l'ingestion, n'est pas totalement résolue.³² D'autres médicaments (non commercialisés en Suisse) ont récemment été retirés du marché en raison d'une teneur élevée en NDMA, notamment la nizatidine, un autre anti-H₂, et du valsartan de fabrication chinoise.

La prescription d'anti-H₂ a fortement diminué après l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Jusqu'en avril 2020, la ranitidine était d'ailleurs le seul anti-H₂ encore enregistré en Suisse. Certains patients ne peuvent toutefois pas être traités par un IPP, par exemple en raison d'une intolérance ou d'une interaction. Dans de tels cas, la famotidine ou la cimétidine, enregistrées dans des pays européens, peuvent être commandées via une pharmacie détenant une autorisation d'importer, sous réserve d'éventuels problèmes d'approvisionnement consécutifs à la demande boostée par le retrait de la ranitidine. D'une façon générale, les médicaments commandés à l'étranger ne sont pas remboursés.

ULIPRISTAL: RETRAIT EN RAISON D'UN RISQUE DE DÉFAILLANCE HÉPATIQUE

L'ulipristal (Esmya) est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone enregistré en Europe en 2012 pour le traitement des fibromyomes utérins symptomatiques. En 2018, la documentation d'une cinquantaine de cas d'atteintes hépatiques attribués à l'ulipristal, dont 17 sévères et 4 ayant nécessité une transplantation hépatique, a conduit à des restrictions d'indication et des recommandations de suivi visant à réduire les risques.^{33,34} Suite à un 5^e cas de défaillance hépatique ayant nécessité une transplantation alors que les mesures préconisées avaient été respectées, l'EMA a finalement retiré l'autorisation de mise sur le marché en raison d'un rapport bénéfice-risque jugé défavorable.³⁵ L'ulipristal n'a jamais été commercialisé pour cette indication aux États-Unis, la FDA ayant refusé l'enregistrement pour des raisons de sécurité.

L'ulipristal en prise unique comme contraception d'urgence (ellaOne) n'est pas associé à un risque d'hépatotoxicité et reste commercialisé.

MÉBUTATE D'INGÉNOL: RETRAIT EN RAISON D'UN RISQUE PARADOXAL DE CANCERS CUTANÉS

Le mébutate d'ingénol (Picato) a été enregistré pour le traitement topique de la kératose actinique. En 2017 déjà, un doute sur sa sécurité avait été émis sur la base d'une étude dans laquelle des tumeurs cutanées (kératoacanthomes, carcinomes spinocellulaires) avaient été observées dans le groupe mébutate d'ingénol et pas dans le groupe placebo.³⁶

En février 2020, le mébutate d'ingénol a finalement été retiré du marché par l'EMA.³⁷ En effet, dans une étude randomisée, la survenue de cancers cutanés sur les zones traitées, en particulier des carcinomes spinocellulaires, était plus fréquente dans le groupe mébutate d'ingénol que dans le groupe comparateur traité avec l'imiquimod, soit 6,3% (15/240) versus 2% (5/244). L'efficacité du mébutate d'ingénol était par ailleurs inférieure à celle du comparateur.³⁸ D'autres données portant sur la sécurité allaient dans le même sens.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les effets indésirables graves ou inattendus sont à déclarer aux autorités sanitaires suisses (Swissmedic), même s'ils ne sont que suspectés (obligation légale en Suisse, conformément à la Loi sur les Produits Thérapeutiques, art. 59). Les déclarations les plus contributives sont celles qui concernent les effets indésirables à la fois graves et inattendus
- Les déclarations sont à adresser directement à Swissmedic, de préférence par voie électronique en utilisant le portail en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System) mis à disposition sur le site de Swissmedic (www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance/elvis.html)
- Les Centres régionaux de pharmacovigilance (Services de Pharmacologie clinique des Hôpitaux universitaires de Lausanne, Genève, Berne, Bâle, Zurich et de l'Hôpital de Lugano) collaborent étroitement avec Swissmedic. Ils peuvent également être consultés par les professionnels de la santé pour toute question concernant les médicaments : effet indésirable, interaction, adaptation posologique, pharmacogénétique et monitoring de taux sanguin notamment

1 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report. N Engl J Med 2020; epub ahead of print.

2 *Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv [En ligne]. 2020. Disponible sur : www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1.full.pdf (consulté le 16/10/2020).

3 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.

4 Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for Coronavirus 2019. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2835-6.

5 COVID-19 Drug Interactions. Disponible sur : www.covid19-druginteractions.org/

(consulté le 16/10/2020).

6 Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med 2019;381:2293-303.

7 Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, et al. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBEC). J Pharm Sci 2010;99:3291-301.

8 World Health Organization. "Solidari-

ty" clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible sur : www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments (consulté le 21/08/2020).

9 Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapy (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine. Disponible sur :

- www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf (consulté le 21/08/2020).
- 10 Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; epub ahead of print.
- 11 Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844.
- 12 Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm* 2020;17:1425-33.
- 13 Bessière F, Rocchia H, Delinière A, et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol* 2020;5:1067-9.
- 14 Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1036-41.
- 15 **Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 on lopinavir and hydroxychloroquine concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e01177-20.
- 16 *Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020;18:1320-3.
- 17 Systemically administered VEGF pathway inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Disponible sur : www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection (consulté le 08/10/2020).
- 18 Takada M, Yasui T, Oka T, et al. Aortic dissection and cardiac dysfunction emerged coincidentally during the long-term treatment with angiogenesis inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *Int Heart J* 2018;59:1174-9.
- 19 Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, et al. Association between aortic dissection and systemic exposure of vascular endothelial growth factor pathway inhibitors in the Japanese adverse drug event report database. *Circulation* 2017;135:815-7.
- 20 Groden PJ, Lee TC, Bhattacharyya S, et al. Lenvatinib-associated cervical artery dissections in a patient with radioiodine-refractory metastatic papillary thyroid carcinoma. *Front Med (Lausanne)* 2018;4:220.
- 21 Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis. Disponible sur : clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467 (consulté le 19/08/2020).
- 22 Tofacitinib (Xeljanz): new measures to minimise risk of venous thromboembolism and of serious and fatal infections. Disponible sur : www.gov.uk/drug-safety-update/tofacitinib-xeljanz-new-measures-to-minimise-risk-of-venous-thromboembolism-and-of-serious-and-fatal-infections (consulté le 19/08/2020).
- 23 Taylor PC, Weinblatt ME, Burmeser GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1042-55.
- 24 Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA* 2018;320:2429-37.
- 25 Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, et al. Intravenous ondansetron in pregnancy and risk of congenital malformations. *JAMA* 2020;323:372-4.
- 26 Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol* 2019;83:14-20.
- 27 Fingolimod (Gilenya): increased risk of congenital malformations; new contraindication during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Disponible sur : www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-increased-risk-of-congenital-malformations-new-contraindication-during-pregnancy-and-in-women-of-childbearing-potential-not-using-effective-contraception (consulté le 17/07/2020).
- 28 Pauliat E, Onken M, Weber-Schoendorfer C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: a collaborative ENTIS study. *Mult Scler J* 2020; epub ahead of print.
- 29 Barry B, Erwin AA, Stevens J, et al. Fingolimod rebound : a review of the clinical experience and management considerations. *Neurol Ther* 2019;8:241-50.
- 30 Laboratory analysis of ranitidine and nizatidine products. Disponible sur : www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-tests-ranitidine (consulté le 29/09/2020).
- 31 FDA Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market. Disponible sur : www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market (consulté le 29/09/2020).
- 32 Zeng T, Mitch WA. Oral intake of ranitidine increases urinary excretion of N-nitrosodimethylamine. *Carcinogenesis* 2016;37:625-34.
- 33 Abo Loha C, Livio F. Pharmacovigilance. *Rev Med Suisse* 2019;15:92-5.
- 34 Esmya: new measures to minimise risk of rare but serious liver injury. Disponible sur : www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury_en-0.pdf (consulté le 30/09/2020).
- 35 Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 31 August-3 September 2020. Disponible sur : www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-31-august-3-september-2020 (consulté le 30/09/2020).
- 36 Siegel DM, Tanghetti E, Brody N, et al. Ingenol mebutate 0.06% gel for field treatment of actinic keratosis on 250 cm² of skin on trunk and extremities: a randomized dose-finding trial. *Skin The Journal of Cutaneous Medicine* 2017;1:128-40.
- 37 Risks of Picato for actinic keratosis outweigh benefits. Disponible sur : www.ema.europa.eu/en/documents/referral/picato-article-20-referral-risks-picato-actinic-keratosis-outweigh-benefits_en.pdf (consulté le 25/09/2020).
- 38 Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%. Disponible sur : clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926496 (consulté le 25/09/2020).

* à lire
** à lire absolument

Psychiatrie

Pr YASSER KHAZAAL^{a,b,c}, Dr JULIEN ELOWE^d, Pr PETR KLOUCEK^e, Pr MARTIN PREISIG^f, Dre MYRIAM TADRI^e, Dre CAROLINE VANDELEUR^{b,f}, Dr FREDERIK VANDENBERGHE^e, Pr HENK VERLOO^e, Dr TOMAS ROS^{h,i} et Pr ARMIN VON GUNTEN^{b,e}

Rev Med Suisse 2021; 17: 85-9

La pandémie de Covid-19 bouleverse la psychiatrie par ses conséquences sociales et par de possibles séquelles psychiatriques. La crise actuelle révèle l'accessibilité de technologies digitales telles que la télépsychiatrie. Des technologies comme la réalité virtuelle, l'actigraphie, la psychiatrie computationnelle combinées aux données cliniques et aux neurosciences révèlent une importante variabilité neurocomportementale même au sein d'une catégorie diagnostique donnée, invitant à une plus grande précision des traitements comme suggéré par les recherches en neurofeedback. La place de l'eskétagamine intranasale dans la panoplie thérapeutique médicamenteuse de la dépression résistante doit encore être définie.

Psychiatry

The Covid-19 pandemic has a major impact on psychiatry by its social consequences and possible direct effect of certain forms of Covid-19 on mental health. During this crisis, the accessibility of technology meets a state of necessity, which has propelled telepsychiatry from the shadows into the light. The contribution of several technologies (i.e. virtual reality, actigraphy, computational psychiatry) combining clinical data and neuroscience underlines the great neurobehavioural variability even within the same diagnostic category, calling for greater precision in therapeutic offers as suggested e.g. by developments in neurofeedback. The place of intranasal esketamin in the panoply of antidepressant drug treatments for resistant depression has not yet been defined.

ACTIGRAPHIE: UNE MESURE OBJECTIVE DE L'ACTIVITÉ

M. Preisig et C. Vandeleur

L'actigraphie ou actimétrie mesure et enregistre à l'aide d'un petit boîtier, souvent porté au poignet, des mouvements corporels pendant plusieurs jours. Elle permet d'analyser le

rythme veille-sommeil, ses décalages de phases, et la qualité du sommeil. Les actimètres portés au poignet pendant 14 jours ou plus permettent non seulement, comparés aux autoquestionnaires, une mesure plus objective des niveaux d'activité, mais ils ont également l'avantage, par rapport à des mesures de laboratoire, d'acquiescer des données dans le milieu habituel de la personne. La recherche en psychiatrie s'est particulièrement servie de ces outils pour étudier les troubles de l'humeur, du déficit de l'attention avec hyperactivité et les maladies démentielles. Ces affections s'accompagnent d'altérations des niveaux d'activité, du rythme nyctéméral et du sommeil. Inversement, une série d'études ont montré que l'activité physique a un effet favorable sur les troubles psychiatriques et peut être utilisée de façon thérapeutique.^{1,2} Les études récentes ont mis en évidence que, comparées aux personnes sans pathologies psychiatriques, celles avec un trouble bipolaire présentent des niveaux d'activité diminués durant les épisodes dépressifs et les périodes de rémission, alors que leurs niveaux d'activité lors d'épisodes maniaques ou hypomaniaques comprennent des phases d'activation chaotiques.³ La recherche actuelle s'intéresse de plus en plus aux corrélats environnementaux, biologiques et génétiques de l'activité ainsi qu'à ses relations avec le sommeil, l'exercice, l'humeur, l'alimentation et le fonctionnement cognitif. Par conséquent, l'administration concomitante de questions par smartphone (évaluation écologique momentané, Ecological Momentary Assessment (EMA)) permet de récolter des informations complémentaires sur les variations des états émotionnels, le vécu subjectif du sommeil, le temps passé à l'écran et les habitudes alimentaires. Si l'actigraphie se révélait capable de dépister des symptômes discrets tels des changements des niveaux d'activité, des perturbations du rythme nyctéméral ou du sommeil indiquant le début imminent d'un épisode thymique, elle pourrait devenir une méthode de détection précoce de nouveaux épisodes.

PERSPECTIVES TECHNOLOGIQUES DANS LA PRISE EN SOINS DES PERSONNES ÂGÉES

H. Verlooy

En 2050, la Suisse dénombrera 2,7 millions de personnes âgées (PA) de 65 ans et plus.⁴ Les technologies d'assistance (TA) pourraient aider à trouver des solutions pour maintenir l'autonomie et pour «moniter» l'état de santé.^{5,6} Les TA, les technologies de la communication et la télésanté permettraient de détecter rapidement un déclin physiologique et fonctionnel⁷ ou des décompensations aiguës pour ajuster les soins offerts.^{8,9}

Ainsi, des détecteurs de mouvement fixes et des capteurs portables peuvent collecter les données biologiques et cliniques des PA lors de la vie quotidienne^{10,11} (tableau 1).¹² De tels

^aService de médecine des addictions, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bFaculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, 1005 Lausanne, ^cDépartement de psychiatrie et d'addictologie, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3J7, Canada, ^dService de psychiatrie de l'adulte, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^eService universitaire de psychiatrie de l'âge avancé, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^fCentre d'épidémiologie psychiatrique et de psychopathologie, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^gUnité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^hFunctional Brain Mapping Lab, Université de Genève, 1211 Genève 4, ⁱCentre d'imagerie biomédicale, Université de Genève, 1211 Genève 4
yasser.khazaal@chuv.ch | julien.elowe@chuv.ch | petr.kloucek@chuv.ch
martin.preisig@chuv.ch | myriam.tadri@chuv.ch | caroline.vandeleur@chuv.ch
frederik.vandenberghe@chuv.ch | henk.verlooy@chuv.ch | tomas.ros@unige.ch
armin.von-guntten@chuv.ch

enregistrements en continu à long terme des paramètres biologiques et fonctionnels auprès de PA et notamment des résidents en institution pourraient fournir des informations sur le rythme de vie, les déplacements/chutes, les paramètres biologiques et sur un changement de comportement. L'intégration de tels outils dans la clinique rencontre encore des obstacles liés à la fiabilité de la transmission des données et à la complexité de leur analyse pour les soins.¹³ Une recherche interdisciplinaire impliquant ingénieurs et usagers finaux (soignants, proches et PA concernés) est nécessaire pour transposer ces développements technologiques dans la pratique clinique.⁸

PSYCHIATRIE COMPUTATIONNELLE

P. Kloucek et A. von Gunten

La psychiatrie computationnelle (PC)¹⁴ combine des neurosciences, des mathématiques et du traitement informatique de multiples types de données (sensors, actimétrie notamment) afin de mieux comprendre et, in fine, diagnostiquer et traiter les maladies psychiatriques. La PC utilise avant tout l'intelligence artificielle, l'apprentissage automatique (machine learning) et le deep learning. Ces techniques ont une visée explicative ou prédictive. À titre d'exemple, dans le domaine explicatif, la PC pourrait aider à établir une classification diagnostique dimensionnelle en psychiatrie sur la base de données dérivées de nombreuses sources actuellement organisées hiérarchiquement et séparément (par exemple, génome, comportements, environnements). Dans le domaine prédictif, la PC pourrait aider à anticiper la réponse à un traitement antidépresseur à partir de variables cliniques et paracliniques multiples.

	TABEAU 1	Paramètres des capteurs portables et fixes
FC: fréquence cardiaque; FR: fréquence respiratoire; VFC: variabilité de la fréquence cardiaque.		
ECG		Mesure le rythme cardiaque et le temps de conduction auriculaire/la stabilité ventriculaire
FC		Mesure la fréquence cardiaque et la diminution au fil du temps (fragilité, Parkinson, démence et le sommeil)
VFC		Mesure une différence entre la fréquence cardiaque de base de la personne et une diminution/augmentation au fil du temps pour plusieurs raisons
FR		Mesure la fréquence de respiration pour découvrir les effets par infection, asthme, maladies pulmonaires, insuffisance cardiaque et troubles du sommeil (apnées du sommeil)
Compteur de pas et accéléromètre		Mesure le nombre de pas, l'activité physique, les chutes et la posture du corps
Température corporelle		Mesure la température du corps et de la peau, surchauffe en été et exposition au froid en hiver
Sommeil		Mesure le nombre d'heures passées au lit par 24 heures et permet d'identifier les troubles du sommeil
Stress		Applique un algorithme pour évaluer, avec la fréquence cardiaque, variabilité de la fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et accéléromètre

La PC apporte la compétence analytique nécessaire pour extraire les informations cliniquement utiles à partir de signaux complexes récoltés dans le contexte écologique dans lequel évolue le malade. La PC va au-delà des analyses statistiques habituelles des enregistrements pour en extraire des caractéristiques intrinsèques à l'évolution temporelle des signaux (par exemple, dimension temporelle fractale). Ces extractions sont des indicateurs de la complexité des processus psychophysiologiques sous-jacents et, en tant que tels, de meilleurs indicateurs de l'état de santé. En plus, la PC peut combiner les indicateurs de complexité de plusieurs variables physiologiques et comportementales (par exemple, ceux de la fréquence cardiaque et de données actimétriques). Cette approche peut visualiser des patterns caractéristiques d'un individu donné et différencier par exemple des états d'activité physique des états de stress mental^{15,16} (figure 1). À partir de cela, la PC a le potentiel théorique de prédire des évolutions pathologiques ou sociales sur la base de changements précoces des indicateurs de complexité.¹⁷

Ce que l'on savait déjà

L'actimétrie permet d'analyser le rythme veille-sommeil et des fluctuations d'activité en milieu naturel. D'autres capteurs permettent de mesurer des modifications physiologiques ou environnementales. Combinées à des approches mathématiques et neuroscientifiques, ces données, dans le cadre de la PC, permettent d'élaborer des modèles de compréhension des fluctuations des états psychiques.

Ce que cela apporte de nouveau

L'actimétrie couplée à l'EMA et à d'autres corrélats environnementaux ou biologiques aide à mieux appréhender les troubles psychiatriques. Elle confirme que l'activité physique peut être utilisée à visée thérapeutique. La PC permet de différencier les fluctuations de l'activité de modifications liées au stress.

Ce que l'on ne sait toujours pas

L'actimétrie, d'autres capteurs ou la PC peuvent-ils contribuer, en routine clinique, à dépister précocement des changements de l'état clinique des patients et favoriser des interventions précoces adaptées ?

NEUROFEEDBACK EN PSYCHIATRIE: MISE AU POINT

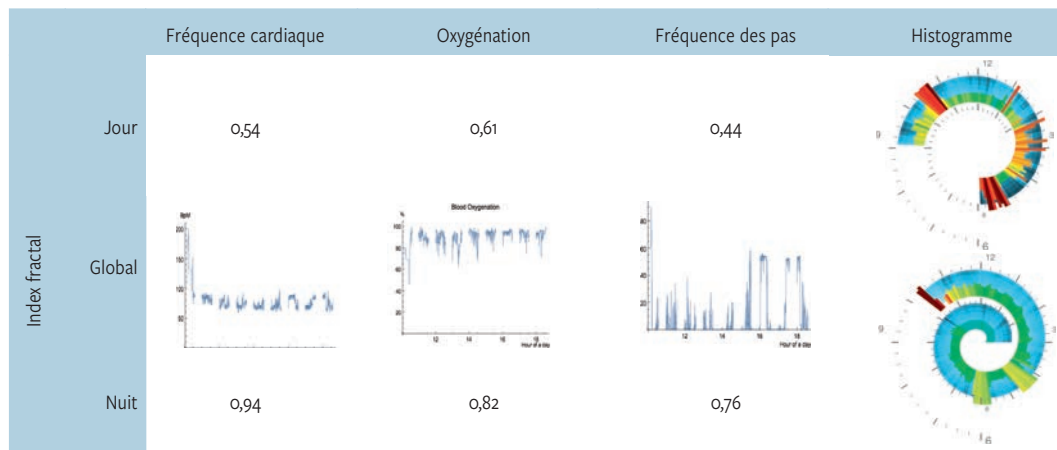
T. Ros et Y. Khazaal

Le neurofeedback (NFB) consiste à enregistrer l'activité de l'EEG en temps réel, puis à la présenter à une personne sous forme d'information visuelle ou auditive sur un ordinateur. Le NFB d'abord pratiqué en laboratoire peut désormais être offert depuis le milieu naturel des personnes. L'objectif de ce feedback est d'entraîner le sujet à moduler son activité cérébrale. Les résultats des derniers essais cliniques randomisés et contrôlés sur le NFB ont conduit à des réponses mitigées. Un récent consensus propose des améliorations des méthodes de recherche (placebo, démonstration d'une autorégulation réussie).¹⁸

Par ailleurs, les analyses de «big data» et d'apprentissage automatique montrent des hétérogénéités neurobiologique et neurocomportementale considérables non seulement

FIG 1 Index de Hurst

La figure montre les évolutions de l'index de Hurst (un indicateur de la complexité évolutive) de 3 paramètres physiologiques/comportementaux sur une durée d'environ 8 heures d'enregistrements continus (3 graphiques). Les chiffres représentent l'index de Hurst global de la période. Cet index se situe entre 0 et 1, avec un index plus élevé signifiant une complexité moins élevée. Les histogrammes sous forme d'escargot montrent les différences de complexité évolutive représentées par un code couleur (jaune = complexité faible, rouge = complexité élevée) entre jour (en haut) et nuit (en bas).



entre les diagnostics psychiatriques, mais aussi à l'intérieur de ceux-ci.¹⁹ Il sera crucial pour les études futures de tester et d'optimiser le(s) protocole(s) de NFB pour des sous-groupes et/ou des patients individuels en tenant compte de cette diversité. Le NFB pourrait évoluer en tant qu'outil thérapeutique en parallèle avec les nouvelles connaissances de la neuropsychiatrie.

Ce que l'on savait déjà

Il est possible qu'un sujet module son activité cérébrale en réponse à un feedback EEG.

Ce que cela apporte de nouveau

Les résultats des dernières études relatives au NFB pour le traitement des troubles psychiatriques sont mitigés. Cela pourrait être lié à des faiblesses méthodologiques des études actuelles mais aussi à une importante variabilité neurocomportementale.

Ce que l'on ne sait toujours pas

On devra apprendre à optimiser le NFB à la diversité neurocomportementale, possiblement avec des protocoles individualisés.

ESKÉTAMINE ADMINISTRÉE EN SPRAY NASAL POUR TRAITER LA DÉPRESSION RÉSISTANTE

F. Vandenberghe

La dépression résistante est définie par la non-réponse à deux traitements de classes différentes (dosage maximum et durée suffisante). Dans ce contexte, différentes options pharmacologiques sont disponibles (combinaison d'antidépresseurs, potentialisation avec d'autres psychotropes).²⁰ La kétamine intraveineuse (IV) a été également longtemps étudiée dans cette indication. Récemment, la Food and Drug Administration (FDA) puis Swissmedic ont approuvé l'eskétamine (EK) intranasale (un énantiomère de la kétamine) pour la dépression résistante associée à un antidépresseur.

La Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) a été le critère pris en compte par la FDA afin de juger l'efficacité thérapeutique des études randomisées TRANSFORM.²¹⁻²³ Tous les patients inclus étaient traités pour une dépression résistante avec un antidépresseur. Après 28 jours, le groupe EK présentait, versus placebo, une réduction statistiquement significative du score MADRS d'environ 4 points dans 2 essais cliniques TRANSFORM. L'étude TRANSFORM III (patients gériatriques) n'a pas montré de différence. Les participants des études TRANSFORM I et II ont par la suite été invités à rejoindre l'étude de prévention de rechutes SUSTAIN I.²⁴ En considérant les patients avec rémission, 27% du groupe EK ont présenté une rechute en comparaison de 45% dans le groupe placebo après 92 semaines. La possible supériorité de la kétamine IV par rapport à l'EK intranasale, suggérée par une récente méta-analyse,²⁵ reste ouverte, au vu d'un manque d'études randomisées examinant cette question.

Comme pour la kétamine, les effets indésirables de l'EK incluent la sédation, la dissociation et l'augmentation de la pression artérielle, qui apparaissent dans les quelques minutes après administration et s'amendent après 2 heures environ. Sur le plan de la sécurité à long terme de l'EK, une vigilance est nécessaire sur les fonctions cognitives et urinaires et sur le potentiel d'addiction. Le patient doit s'administrer l'EK sous supervision médicale, dans un centre doté d'un équipement de réanimation approprié. Ce traitement est contre-indiqué chez les patients avec une maladie vasculaire anévrysmale, des antécédents d'hémorragie intracérébrale ou un événement cardiovasculaire survenu au cours des 6 dernières semaines.

En conclusion, malgré les incertitudes concernant l'efficacité relative de l'EK intranasale comparée à la kétamine IV, mais également à d'autres stratégies de potentialisation, l'autorisation de mise sur le marché de l'EK intranasale par Swissmedic apporte une option thérapeutique avec un mécanisme d'action différent.

Ce que l'on savait déjà

La kétamine administrée IV a démontré un effet prometteur dans le traitement de la dépression résistante, en association à un antidépresseur.

Ce que cela apporte de nouveau

L'eskétamine intranasale, en association à un antidépresseur, met à disposition un nouveau mode d'administration d'un traitement des dépressions résistantes.

Ce que l'on ne sait toujours pas

Il n'existe pas de données permettant de comparer l'efficacité de l'eskétamine à celle de la kétamine IV, ni à d'autres stratégies de potentialisation proposées pour le traitement de la dépression résistante.

LA TÉLÉPSYCHIATRIE BOOSTÉE PAR LA CRISE DU COVID-19

Y. Khazaal

De manière générale, chez l'adulte, les thérapies délivrées en visioconférence offrent un impact clinique similaire à celui obtenu dans les traitements en face à face sans compromettre l'alliance thérapeutique.^{26,27} Malgré sa disponibilité, cette offre de télépsychiatrie est restée longtemps confidentielle.

Le Covid-19 a imposé de privilégier, chaque fois que possible, des soins à distance, généralisant l'usage de cette prestation. Dans ce contexte, afin de guider les cliniciens dans cet exercice, différentes recommandations ont été développées^{28,29} dont celles-ci :

- Adapter ses compétences thérapeutiques: compenser la moins bonne qualité de communication non verbale en montrant sa disponibilité, son écoute et son attention, moduler l'intonation de la voix qui contribue à l'empathie et à sa perception par autrui, s'exprimer de manière explicite. En cas de prises de notes avec le clavier, le dire à la personne, voire partager ensemble ses notes ou d'autres documents utiles. Établir le contact visuel avec la caméra (comme s'il s'agissait des yeux du patient). S'ajuster aux besoins de la personne.
- Stratégie de sécurité: connaître le lieu de la personne, avoir un mode de communication alternatif (exemple: téléphone), pouvoir établir un contact, si besoin, avec des ressources (cliniques ou proches) à proximité du patient.
- Comme pour tout entretien clinique, il s'agira de s'ajuster aux besoins du patient, aux spécificités de l'interaction et au vécu par le patient du média utilisé.

Ce que l'on savait déjà

Chez l'adulte, les interventions via téléconférence (télépsychiatrie) sont disponibles, accessibles et efficaces dans un large spectre de situations cliniques en psychiatrie.

Ce que cela apporte de nouveau

La télépsychiatrie s'est vue disséminée, en quelques semaines, par la crise du Covid-19. Des recommandations ont été émises pour aider les cliniciens dans cet exercice confidentiel, jusqu'alors.

Ce que l'on ne sait toujours pas

Les recommandations émises sont issues de consensus d'experts et n'ont pas été évaluées. Il existe peu d'informations sur le

recours à long terme à la télépsychiatrie et sur les facteurs facilitant son intégration efficace aux autres ressources cliniques.

RÉALITÉ VIRTUELLE

J. Elowe

La réalité virtuelle (RV)³⁰ génère par ordinateur un ensemble d'images et de sons simulant des lieux ou des situations. Récemment rendue accessible via des smartphones et des casques de RV, elle permet d'offrir une immersion interactive dans l'environnement. Cette possibilité est utile en psychiatrie tant sur les plans clinique et diagnostique que thérapeutique en combinaison avec une psychothérapie. La RV propose des espaces d'expérimentation et d'exposition confidentiels et sécurisés. Plus de 80% des patients parviendraient à transposer les bénéfices acquis en RV dans leur quotidien.

Les principaux obstacles à l'utilisation de la RV sont liés à l'inconfort occasionné par l'univers virtuel. La cinétose touche près de 40% des utilisateurs de casques de RV, entraînant une fatigue oculaire, des céphalées, des nausées et une hypersudation. Une solution logicielle consistant à ajouter une ligne d'horizon fictive suivant les mouvements de la tête pourrait réduire ce risque.

Les difficultés d'interaction avec le monde et les autres sont au cœur de nombreuses pathologies mentales. C'est pourquoi, le rétablissement implique des changements dans les modes de pensée et de comportement dans ces situations. La RV pourrait faciliter de tels changements dans différents troubles mentaux. Des bénéfices sont établis pour les phobies spécifiques, la phobie sociale et le trouble panique avec agoraphobie. Des applications sont notamment étudiées pour l'évaluation et le traitement des addictions, des troubles alimentaires et des psychotiques.

Ce que l'on savait déjà

La RV permet une immersion dans des environnements simulés utiles à l'évaluation et au traitement de certains troubles psychiques, en particulier anxieux. La cinétose est un effet secondaire courant.

Ce que cela apporte de nouveau

La RV est démocratisée par des technologies rendues très accessibles (smartphones, casques de RV). La cinétose pourrait être réduite par des adaptations technologiques récentes. La RV est en cours d'évaluation dans un large spectre de troubles psychiatriques.

Ce que l'on ne sait toujours pas

Quel sera l'impact d'une meilleure accessibilité de la RV sur les pratiques cliniques dans le traitement des troubles psychiques.

SARS-COV-2: QUELLES CONSÉQUENCES NEUROPSYCHIATRIQUES?

M. Tadri

Le virus de la pandémie SARS-CoV-2 peut toucher le système nerveux central (SNC). Cette atteinte pourrait s'expliquer

par le passage du virus dans le SNC ou par des mécanismes immuno-inflammatoires périphériques ou centraux³¹ décrits dans les formes sévères de Covid-19. Cette réponse immuno-logique excessive est médiée par une production de cytokines pro-inflammatoires (interleukines 6 (IL-6), 1β (IL-1β), 8 (IL-8) ou 10 (IL-10)).³¹⁻³³ Ces dernières, impliquées pour des sous-groupes de personnes avec des troubles psychiatriques, pourraient affecter l'humeur, la cognition et le comportement en modifiant le métabolisme des neurotransmetteurs, en activant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, en majorant le stress oxydatif et en réduisant la plasticité synaptique.³⁴ On peut donc interroger l'implication des cytokines produites en réponse à l'infection systémique par SARS-CoV-2 dans la genèse d'atteintes neuropsychiatriques aiguës ou tardives.³⁵ Cette perspective doit faire l'objet d'études. Cela permettrait d'identifier des sous-groupes de patients présentant des troubles psychiatriques associés à des phénotypes sérologiques et immunologiques communs au SARS-CoV-2, ce qui pourrait aider au développement de stratégies thérapeutiques ciblées.³¹

Ce que l'on savait déjà

Le virus SARS-CoV-2 peut toucher le SNC. Des mécanismes inflammatoires sont retrouvés parmi certains sous-groupes de personnes avec des troubles psychiatriques.

Ce que cela apporte de nouveau

L'atteinte du SNC de certaines formes de Covid-19 est médiée par une production de cytokines pro-inflammatoires entraînant de possibles manifestations psychiatriques.

Ce que l'on ne sait toujours pas

On connaît peu les liens entre ces phénomènes inflammatoires et les spécificités des manifestations cliniques psychiatriques, ni leur évolution ou leur traitement à court et à long termes.

CONCLUSION

L'article montre la disponibilité de différentes technologies qui pourraient s'avérer particulièrement utiles en psychiatrie. Pour l'instant, la plupart de ces approches ont encore un usage limité en clinique, en dehors de la télépsychiatrie récemment popularisée par la pandémie de Covid-19.

Cette crise serait-elle une crise systémique qui nous inviterait à améliorer la cohérence de l'usage de nos progrès et à préserver nos liens sociaux?

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

- Burton C, McKinsty B, Szentagotai Tatar A, et al. Activity monitoring in patients with depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2013;145:21-8.
- *De Crescenzo F, Economou A, Sharpley AL, Gormez A, Quested DJ. Actigraphic features of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017;33:58-69.
- Scott J, Murray G, Henry C, et al. Activation in bipolar disorders: A systematic review. *JAMA Psychiatry* 2017;74:189-96.
- Office fédéral de la statistique. Scénarios de l'évolution de la population de la Suisse et des cantons 2020-2050. Neuchâtel: OFS, 2020.
- Wang S, Bolling K, Mao W, et al. Technology to support aging in place: Older adults' perspectives. *Healthcare (Basel)* 2019;7:60.
- Teng C, Loy CT, Sellars M, et al. Making decisions about long-term institutional care placement among people with dementia and their caregivers: Systematic review of qualitative studies. *Gerontologist* 2020;60:e329-46.
- Peine A. Technology and ageing – Theoretical propositions from science and technology studies (STS). In: Neves BB, Vetere F. Ageing and digital technology: Designing and evaluating emerging technologies for older adults. Singapore: Springer Singapore, 2019; p. 51-64.
- Peine A, Neven L. The co-constitution of ageing and technology – a model and agenda. *Ageing Soc* 2020:1-22.
- Lindeman DA, Kim KK, Gladstone C, Apesoa-Varano EC. Technology and caregiving: Emerging interventions and directions for research. *Gerontologist* 2020;60(Suppl.1):S41-9.
- Saner H. Wearable sensors for assisted

- living in elderly people. *Frontiers in ICT [En ligne]*. 2018;5. Disponible sur : www.frontiersin.org/articles/10.3389/fict.2018.00001/full.
- Basatneh R, Najafi B, Armstrong DG. Health sensors, smart home devices, and the internet of medical things: An opportunity for dramatic improvement in care for the lower extremity complications of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:577-86.
- Biovation. Everon. Zurich: Biovation. com, 2020.
- Krick T, Huter K, Domhoff D, et al. Digital technology and nursing care: A scoping review on acceptance, effectiveness and efficiency studies of informal and formal care technologies. *BMC Health Serv Res* 2019;19:400.
- Elowe J. Nouvelles technologies. In: Clerc MT, Mall JF, Van Gunten A. *Vademecum de psychiatrie gériatrique*. Genève: RMS éd. MH, 2020.
- Kloucek P, Zakharov P, von Gunten A. The compound indexing of human self-similar behavioural patterns. *Applied Mathematics* 2016;7:2212-28.
- *Kloucek P, von Gunten A. On the possibility of identifying human subjects using behavioural complexity analyses. *Quant Biol* 2016;4:261-9.
- Kloucek P, von Gunten A. The predictive geometric theory of human stress. *Plos One* 2020;epub ahead of print.
- *Ros T, Enriquez-Geppert S, Zotev V, et al. Consensus on the reporting and experimental design of clinical and cognitive-behavioural neurofeedback studies (CRED-nf checklist). *Brain* 2020;143:1674-85.
- Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J, Beckmann CF. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative

- models: Beyond case-control studies. *Biol Psychiatry* 2016;80:552-61.
- Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:13-23.
- Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: Results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:616-30.
- Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019;176:428-38.
- Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28:121-41.
- *Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2019;76:893-903.
- *Bahji A, Vazquez GH, Zarate Jr CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;278:542-55.
- Norwood C, Moghaddam NG, Malins S, Sabin-Farrell R. Working alliance and outcome effectiveness in videoconferencing psychotherapy: A systematic review and noninferiority meta-analysis. *Clin*

- Psychol Psychother
- 2018;25:797-808.
- Hilty DM, Ferrer DC, Parish MB, et al. The effectiveness of telemental health: A 2013 review. *Telemed J E Health* 2013;19:444-54.
- Muir SD, de Boer K, Thomas N, et al. Videoconferencing psychotherapy in the public sector: Synthesis and model for implementation. *JMIR Ment Health* 2020;7:e14996.
- *A Practical Guide to Video Mental Health Consultation. Swinburne University of Technology, 2020. Disponible sur : videomentalhealth.org.
- *Park MJ, Kim DJ, Lee U, Na EJ, Jeon HJ. A literature overview of virtual reality (VR) in treatment of psychiatric disorders: Recent advances and limitations. *Front Psychiatry* 2019;10:505.
- *Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun* 2020;87:34-9.
- Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* 2020;217:e20200678.
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
- Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: Important facts. *Psychol Med* 2017;47:2229-37.
- Debnath M, Berk M, Maes M. Changing dynamics of psychoneuroimmunology during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun Health* 2020;5:100096.

* à lire

** à lire absolument

Urologie

Dre VANESSA FENNER^a, Dr FABIAN SCHOOF^a, Dr DANIEL BENAMRAN^a et Pr CHRISTOPHE ISELIN^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 90-4

Les progrès urologiques de cette dernière année restent, comme l'année précédente, sous le sceau des rapides avancées technologiques, notamment celles du laser et de la robotique. Cette dernière va contribuer à faire évoluer la chirurgie ambulatoire, notamment pour certaines interventions et sous-populations de malades porteurs d'un cancer du rein ou de la prostate. Elle est également en train d'exercer une nouvelle percée dans le domaine de l'incontinence féminine, en ce qui concerne la mise en place du sphincter urétral artificiel. Enfin, un nouveau laser est sur le point d'offrir sa polyvalence en termes de chirurgie endoscopique lithiasique ainsi que celle de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Face à cette pression technologique, il faut rigoureusement valider à court et moyen termes les véritables avantages espérés.

Urology

Over the last year, urologic progress remains driven by the quick technologic evolution, with a focus on Laser and robotics. The latter appears to potentially contribute to the drift towards ambulatory surgery, in particular for distinct sub-populations harbouring kidney or prostate cancer. The Da Vinci robot appears also to increase the drive towards minimally invasiveness with respect to female incontinence and the laparoscopic placement of an artificial urethral sphincter. Last, a new Laser is in the midst to offer its polyvalence in terms of endoscopic stone surgery, so as that of benign prostatic hyperplasia. Facing this technologic pressure, it remains of utmost importance to scrupulously validate on a short so as longer-term basis the true hoped advantages.

ROBOTIQUE EN UROLOGIE: UNE CHIRURGIE AMBULATOIRE?

La chirurgie mini-invasive robot-assistée fait partie des évolutions qui ont marqué notre spécialité. Depuis son apparition il y a un peu moins de deux décennies, les pratiques chirurgicales ont drastiquement changé et nombreux sont les chirurgiens à avoir adopté cette approche, non seulement pour les bénéfices mini-invasifs qu'elle confère aux patients, mais également pour le confort ergonomique qu'elle apporte à l'opérateur vis-à-vis de la laparoscopie traditionnelle ou de la chirurgie ouverte. Les avantages sont nombreux: précision augmentée du geste, incisions plus petites, diminution de la morbidité et des complications périopératoires, reprise plus rapide des activités de la vie quotidienne, ainsi que réduction du temps de séjour postopératoire, le tout avec des résultats au moins équivalents à la chirurgie ouverte (comme pour la prostatectomie radicale).¹

Forts de ce constat, de nombreux groupes explorent désormais la possibilité d'étendre la réduction du temps de séjour postopératoire à son maximum, à savoir une prise en charge purement ambulatoire, pour des chirurgies classiquement qualifiées de «majeures» comme la chirurgie oncologique du rein ou de la prostate.

Va-t-on opérer encore plus en ambulatoire?

À la suite de rapports de cas plutôt isolés, plusieurs séries s'intéressant à des expériences mono- ou multicentriques sont sorties en 2020. Par exemple, pour l'intervention de chirurgie onco-urologique la plus pratiquée, à savoir la prostatectomie radicale, la faisabilité d'une prise en charge ambulatoire a été publiée en 2020.² Sur plus de 350 patients sélectionnés et motivés pour une prise en charge ambulatoire, seuls 4,2% d'entre eux ont dû passer la nuit à l'hôpital suite à leur intervention et 2,8% être réhospitalisés dans les 30 jours. De même, des séries s'intéressant à des néphrectomies partielles ambulatoires ont été publiées l'année dernière^{3,4} avec des taux de conversion à une chirurgie stationnaire quasi nuls, et des taux de réhospitalisation très faibles.

Cependant, ces séries, bien qu'intéressantes, ne permettent pas d'affirmer une quelconque supériorité de l'ambulatoire sur le stationnaire. Au mieux permettent-elles de valider la faisabilité, avec une certaine sécurité, de l'approche ambulatoire, en y associant une morbidité tout à fait acceptable, et bien sûr une réduction louable de la durée de séjour. Le bénéfice d'une réduction maximale de la durée de séjour pour les patients n'est en revanche pas encore démontré, mais pourrait l'être éventuellement sur le plan économique pour le système de santé (moins de lits occupés, moins de personnel soignant hospitalier nécessaire). Par ailleurs, la généralisation d'une prise en charge ambulatoire n'est de loin pas encore faisable. En effet, la majorité des patients sélectionnés répondaient à des critères très stricts, tant objectifs que subjectifs: excellent état général, comorbidités faibles, voire inexistantes, tumeurs dont l'exérèse chirurgicale ne semblait ni trop compliquée ni trop à risque de complication, et surtout, motivation importante tant de leur part que de leur entourage pour un retour précoce à domicile.

Vers une amélioration de la prise en charge périopératoire

Les nouveaux parcours de soins ambulatoires qui se sont dessinés en 2020 pour des chirurgies onco-urologiques lourdes ne doivent donc certainement pas être considérés comme des nouveaux gold standards. En revanche, ils doivent nous faire réfléchir sur nos pratiques actuelles et leur potentiel d'amélioration. Par exemple, les interventions ambulatoires ont toutes été réalisées par des équipes spécialisées avec un (très) grand volume opératoire, au sein de structures dédiées à l'ambulatoire

^aService d'urologie, Département de chirurgie, HUG, 1211 Genève 14
vanessa.fenner@hcuge.ch | fabian.schoofs@hcuge.ch
daniel.benamran@hcuge.ch | christophe.iselin@hcuge.ch

nécessaires à l'évolution des mentalités. En effet, c'est toute la prise en charge périopératoire qu'il faut repenser pour diminuer la durée de ce séjour. En préopératoire, tant le chirurgien que l'anesthésiste devront parler le même langage, fournir des explications précises et rassurer le patient comme son entourage. Durant l'intervention, les protocoles d'anesthésie seront adaptés, par exemple en bannissant les opiacés pour favoriser une reprise du transit et éviter les nausées/vomissements postopératoires, et la chirurgie sera la plus mini-invasive possible en s'abstenant de toute mise en place de drain inutile. Enfin, en postopératoire, le personnel paramédical sera attentif à stimuler les patients pour une réalimentation et une remobilisation précoce. Après la sortie, un contact étroit est noué avec les patients (appel téléphonique le lendemain, ligne d'urgence toujours disponible, prestations paramédicales à domicile), ce qui permet de rassurer patients et intervenants.

Ces principes d'amélioration devraient être une base de réflexion pour diminuer la durée de séjour postopératoire dans toutes les équipes. Sans viser une prise en charge ambulatoire stricte, une hospitalisation qui passerait de 4 à 2 jours serait déjà une nette amélioration pour les coûts de la santé, la reprise des activités courantes, la prévention des infections nosocomiales et la planification des structures de soin. Un tel objectif semble être celui à viser tant que le bénéfice d'une prise en charge purement ambulatoire sur une prise en charge stationnaire courte ne sera pas démontré. Cela permettra d'une part aux mentalités d'évoluer, et laissera peut-être le temps à nos systèmes de remboursement d'inciter véritablement à réduire les temps de séjour, les prises en charge ambulatoires n'étant actuellement que rarement bénéfiques d'un point de vue financier.

Forts de notre expérience dans la prise en charge ambulatoire à ciel ouvert ou endoscopique de pathologies diverses, il appartient à nous, urologues, d'être à nouveau pionniers et de transformer nos prises en charge anciennement lourdes en parcours plus légers.

Ce que l'on sait

La chirurgie ambulatoire est en constante évolution depuis 20 ans. Cet essor est principalement lié à 2 éléments: d'une part, il a été lentement compris que moins on immobilise les patients à l'hôpital, mieux ils récupèrent, et d'autre part, que les interventions devenues moins invasives grâce aux progrès de l'endoscopie et de la laparoscopie ont raccourci les durées de séjour.

Ce que l'on apprend

La robotique est en passe de rendre ambulatoire certaines interventions qu'il y a une dizaine d'années encore on classait dans la majorité des hôpitaux occidentaux comme une chirurgie lourde.

SPHINCTER URÉTRAL ARTIFICIEL CHEZ LA FEMME: UNE INTERVENTION MINI-INVASIVE

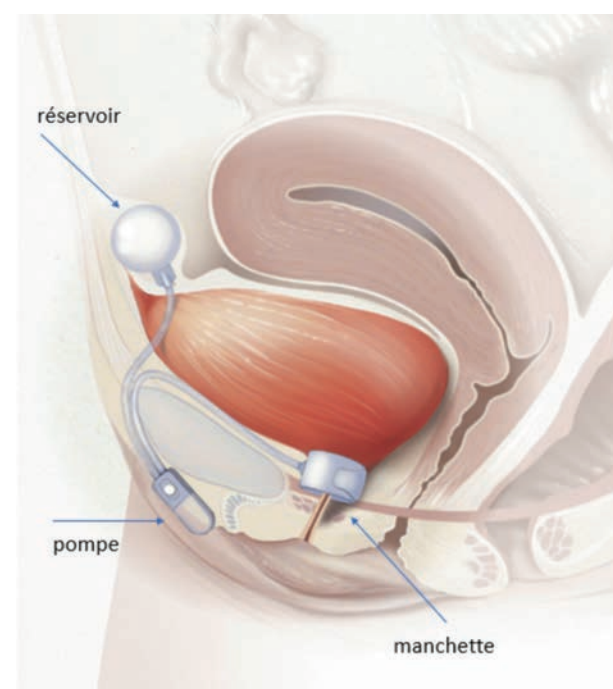
L'incontinence urinaire d'effort (IUE), définie comme la perte d'urine involontaire lors d'un effort, d'une activité

physique, d'un éternuement ou d'une toux,⁵ est un symptôme très répandu chez la femme, dont la fréquence augmente avec l'âge⁶ et dont l'impact sur la qualité de vie peut être dévastateur.⁷ Parmi les nombreuses options thérapeutiques, les bandelettes sous-urétrales sont à l'heure actuelle considérées comme le traitement de choix, notamment dans le cas de l'hypermobilité urétrale (manque de support urétral).⁸ La prise en charge chirurgicale est toutefois moins consensuelle chez les femmes souffrant d'une IUE liée à un déficit sphinctérien intrinsèque (mécanisme du sphincter strié urétral défectueux), principalement après échec de chirurgies d'incontinence préalables ou dans les contextes neurologiques. Alors que pour beaucoup, l'arsenal thérapeutique se limite dans ces cas à l'injection péri-urétrale d'agents de comblement, à la bandelette sous-urétrale autologue ou à la cumulation de bandelettes sous-urétrales synthétiques, pour certains, le sphincter urinaire artificiel (SUA) AMS-800 est à privilégier. Son implantation chez la femme consiste à placer la manchette sphinctérienne autour du col vésical, le ballon régulateur de pression dans l'espace prévésical, et la pompe activant l'ouverture dans la grande lèvre (figures 1 et 2). Bien que les excellents résultats fonctionnels du SUA chez les femmes souffrant d'IUE soient décrits depuis une vingtaine d'années,⁹ son utilisation est restée limitée à certains pays dans une minorité de centres de haut volume. Cette sporadicité est liée à la difficulté technique d'implantation et aux risques peropératoires de lésions urétrales, vésicales ou vaginales, liés en particulier au plan extrêmement ténu séparant l'urètre et le vagin, et à la localisation pelvienne profonde du col vésical.¹⁰

FIG 1

Vue de profil du bassin féminin avec sphincter urétral artificiel AMS-800

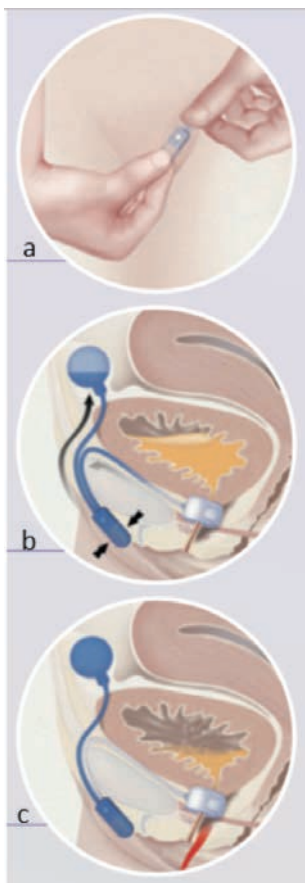
On distingue aisément les 3 composants de ce système hydraulique: la pompe dans la grande lèvre, la manchette autour de l'urètre et le réservoir dans l'espace extrapéritonéal.



(Reproduite avec la permission de Boston Scientific).

FIG 2 Fonctionnement du sphincter

La pression entre 2 doigts de la partie inférieure de la pompe, logée dans l'une des grandes lèvres vaginales (a, b), vide la manchette, ce qui ouvre l'urètre (c), permettant la miction. Les pressions du système se rééquilibrent ensuite spontanément en 2 à 3 minutes, aboutissant à la fermeture passive de la manchette.



(Reproduite avec la permission de Boston Scientific).

Depuis 10 ans, de rares équipes ont débuté l'implantation du SUA chez la femme par laparoscopie¹¹ sans convaincre l'ensemble de la communauté urologique, toujours en raison de la difficulté technique. Beaucoup plus récemment, l'utilisation du robot Da Vinci a rendu l'intervention quelque peu plus accessible grâce au degré de liberté accrue des instruments, ainsi qu'à la vision tridimensionnelle. Les séries rendant compte de cette nouvelle technique sont encore très rares mais les premiers résultats semblent prometteurs.^{12,13} L'année dernière, une étude prospective¹⁴ a rapporté les résultats de 27 patientes ayant bénéficié d'une implantation robotique de SUA, avec un excellent taux de succès, défini comme l'absence de port de protection après l'opération, de 84% à près de 2 ans de suivi. En peropératoire, 5 lésions vaginales, une vésicale et une urétérale gauche, ont été rapportées. Aux HUG, notre casuistique confirme ces résultats prometteurs à court terme avec nos 3 patientes opérées toutes continentes avec un suivi médian de 7 (6-9) mois, et l'absence de complication peropératoire, ainsi qu'une hospitalisation de 2 jours en moyenne.

À l'heure actuelle, il n'existe pas encore de données suffisantes permettant de comparer objectivement les différentes

approches chirurgicales d'implantation du SUA chez la femme, et notamment de déterminer les avantages de la laparoscopie ou de la robotique par rapport à l'approche ouverte. En 2016, Peyronnet et coll.¹⁵ suggéraient néanmoins que la laparoscopie sous assistance robotisée pourrait, par rapport à l'approche ouverte, réduire les taux de complications post-opératoires, toutefois sans différence significative dans la durée d'opération, le taux de complications peropératoires, les pertes sanguines, la durée de séjour hospitalière et le taux de continence. Plus récemment, une revue systématique de la littérature¹⁶ retrouve des taux de succès similaires pour les différentes techniques allant jusqu'à 86%, mais des taux de complications peropératoires moindres en chirurgie robotique qu'en chirurgie ouverte (16-36% versus 10-54%, respectivement), tout en soulignant qu'il s'agissait de cohortes hétérogènes, avec notamment un nombre de patients plus petit et un temps de suivi plus court dans les séries robotiques.

Avec d'excellents résultats fonctionnels connus, et son unique propension à rétablir la continence sans fonctionner par limitation de la résistance infra-vésicale permictionnelle, le SUA est une option sûre et efficace pour le traitement des patientes souffrant d'IUE. Il s'installe désormais dans l'arsenal thérapeutique des IUE sévères et récidivantes. Bien que la robotique tende à rendre son implantation plus accessible, la difficulté technique du SUA reste significative, réservée à ce jour à certaines équipes spécialisées pratiquant régulièrement dans des centres de haut volume. Les études prospectives multicentriques en cours fourniront prochainement plus d'arguments pour valider définitivement cette prometteuse intervention.

Ce que l'on sait

Le traitement chirurgical de l'IUE de la femme est classiquement pris en charge dans la très grande majorité des cas en mettant en place un soutien sous-urétral par une bandelette.

Ce que l'on apprend

Le traitement de l'IUE sévère, et notamment récidivante après bandelette sous-urétrale, peut bénéficier de la mise en place d'un sphincter urétral artificiel AMS-800. Cette intervention est l'une des dernières acquisitions de la chirurgie robotique, à réserver aux centres spécialisés. L'avantage qui se dessine à court terme en faveur de cet abord doit encore être validé à plus long terme.

LASER À FIBRE THULIUM

L'endo-urologie, sous-spécialité qui prend en charge sans aucune incision cutanée les voies urinaires grâce à l'usage d'un endoscope, est en constante évolution grâce aux avancées technologiques. Ses supports primordiaux sont les lasers, certains principalement utilisés pour le traitement des calculs vésicaux, urétéraux et rénaux. D'autres peuvent aussi traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), les sténoses urétérales et certaines tumeurs urothéliales (vessie, urètre, rein). Le laser Holmium:YAG, introduit en 1992,¹⁷ est resté à ce jour le gold standard. Son champ d'application est large, permettant le traitement des calculs et des lésions tissulaires,

mais ces dernières années il n'y avait plus de perspective d'amélioration.

Or depuis moins d'un an, un nouveau laser urologique est disponible, celui à fibre Thulium (TFL), susceptible de surpasser le laser Holmium:YAG sur beaucoup d'aspects.¹⁸ D'abord, les plus petites fibres du TFL sont plus fines (50 microns pour la plus petite, versus 200 microns avec le Holmium:YAG), permettant une meilleure flexibilité de l'endoscope et un rinçage plus abondant, facilitant la vision.¹⁹ De plus, la machine est nettement plus compacte et donc plus facilement déplaçable, ce qui se révèle intéressant dans des salles d'opération bien remplies et pour passer d'une salle à une autre. Elle est aussi beaucoup plus silencieuse et robuste avec une meilleure résistance aux éventuels chocs.

Concernant le traitement de la lithiase, les très hautes fréquences disponibles associées à une faible énergie par pulsation permettent de *fragmenter les calculs beaucoup plus finement* et de véritablement les réduire en sable, plutôt qu'en «petits» fragments (1-2 mm) comme avec le Holmium:YAG. Ces petits fragments peuvent être le substrat de formation de nouveaux calculs et donc de nouveaux symptômes par la suite, voire de la nécessité de réopérer. La capacité augmentée de pulvérisation du laser TFL devrait aboutir à un plus haut taux de patients véritablement «stone-free», donc moins enclins à récidiver. *L'absence de rétroimpulsion du calcul avec le TFL* (le calcul ne «recule» pas sous son énergie) facilite sa fragmentation. La grande absorption du laser TFL dans l'eau permet de ne traiter que les surfaces très proches du bout de la fibre laser et, par conséquent, *protège les surfaces plus éloignées*. Typiquement, cela permet de pulvériser un calcul sans faire saigner l'urothélium adjacent à celui-ci. Cet ensemble d'avantages permettra probablement de prendre en charge par urétéroréno-scopie des calculs plus volumineux, en évitant des interventions plus invasives par abord percutané lombaire (néphrolithotomie percutanée).

Pour la prise en charge des lésions tissulaires, les premiers résultats semblent prometteurs également.²⁰ Glybochko et coll. ont publié une série de 69 résections «en bloc» de tumeurs vésicales superficielles sans complication de grade Clavien-Dindo supérieur à I.²¹ Le TFL pénètre moins en profondeur dans les tissus et la coagulation apparaît plus efficace qu'avec les autres lasers. Ceci permettrait aussi, par exemple, de traiter des carcinomes urothéliaux rénaux de plus grande taille qu'auparavant car les saignements qui accompagnent parfois la lasérisation au Holmium:YAG rendent ces opérations difficiles, voire non réalisables.

Les premiers résultats de l'énucléation prostatique pour la HBP sont également favorables.²² Dans une étude randomisée, la même équipe a comparé 52 résections de prostate (< 80 ml) classiques au résecteur monopolaire à 51 énucléations prostatiques au TFL.²³ Le temps opératoire était légèrement supérieur avec le TFL (46,6 ± 10,2 vs 39,9 ± 8,6 min; p < 0,001) mais la perte d'hémoglobine inférieure, tout comme la durée de sondage postopératoire (1,4 vs 2,4 jours; p < 0,001). Le taux de complications postopératoires était superposable et le résultat fonctionnel similaire à une année de suivi. Ces résultats nécessiteront cependant d'être comparés à plus long terme au gold standard de l'endovaporisation au laser KTP – Greenlight-XPS.²⁴

Ainsi, le TFL apporte de nombreux avantages par rapport à l'actuel gold standard Holmium:YAG. Ceux-ci devraient permettre des opérations plus efficaces, précises et rapides et avec un taux de complications diminué. Ces possibilités permettraient d'élargir les indications à des traitements endoscopiques, que ce soit pour la lithiase ou les tissus mous. Bien entendu, de nouvelles études à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer ce qui pourrait être le début d'une nouvelle ère de l'endo-urologie.

Ce que l'on sait

Le traitement endoscopique des calculs urinaires, des petites tumeurs urothéliales réno-urétérales, des sténoses urétérales et de l'hypertrophie prostatique bénéficie quotidiennement du laser. Omniprésent à ce jour, le laser Holmium:YAG est arrivé depuis déjà quelques années au terme de sa progression.

Ce que l'on apprend

Le nouveau laser TFL apparaît apte à supplanter les appareils traditionnels en termes d'efficacité, précision et rapidité. Il est escompté que des taux de succès supérieurs peuvent être attendus, en particulier dans le domaine des calculs urinaires. Le laser TFL semble également avoir la capacité de réunir en une seule machine toutes les capacités nécessaires à l'ensemble des traitements urologiques, excepté l'endovaporisation de l'hypertrophie bénigne prostatique. Des études à long terme sont nécessaires pour valider ces perspectives.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le robot Da Vinci s'invite progressivement dans le développement de la chirurgie ambulatoire, notamment pour des opérations qui, à l'époque de leur pratique à ciel ouvert, se trouvaient dans la catégorie des chirurgies lourdes (prostatectomie radicale, néphrectomie partielle)
- Dans le domaine de l'incontinence urinaire féminine, la progression mini-invasive de l'implantation du sphincter urétral artificiel va permettre aux équipes spécialisées de continuer à élargir avec modération son champ d'indication
- Grâce à la capacité accrue de pulvérisation du laser Thulium, on peut s'attendre à moins de récurrences lithiasiques sur microfragments résiduels. La proximité d'application de l'énergie de ce nouveau laser est également un gage de sécurité accrue pour la paroi urétérale, susceptible de diminuer encore un peu plus le faible risque de sténose urétérale iatrogène connu à ce jour

- 1 **Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19:1051-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7.
- 2 *Ploussard G, Dumonceau O, Thomas L, et al. Multi-Institutional Assessment of Routine Same Day Discharge Surgery for Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Urol* 2020;204:956-61. DOI: 10.1097/JU.0000000000001129.
- 3 Bernhard JC, Robert G, Ricard S, et al. Day-case robotic-assisted partial nephrectomy: feasibility and preliminary results of a prospective evaluation (UroCCR-25 AMBU-REIN study). *World J Urol* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1007/s00345-020-03283-z.
- 4 Mehrazin R, Bortnick E, Say R, Winoker JS. Ambulatory Robotic-Assisted Partial Nephrectomy: Safety and Feasibility Study. *Urology* 2020;143:137-41. DOI: 10.1016/j.urology.2020.04.111.
- 5 Abrams P, Cardozo L, Dmochowski R, Wein A. Seventh International Consultation on Incontinence-Research society 2017. *Neurourol Urodyn* 2018;37:56. DOI: 10.1002/nau.23783.
- 6 Osman NI, Marzi VL, Cornu JN, Drake MJ. Evaluation and Classification of Stress Urinary Incontinence: Current Concepts and Future Directions. *Eur Urol Focus* 2016;2:238-44. DOI: 10.1016/j.euf.2016.05.006.
- 7 Gil KM, Somerville AM, Cichowski S, Savitski JL. Distress and quality of life characteristics associated with seeking surgical treatment for stress urinary incontinence. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:8. DOI: 10.1186/1477-7525-7-8.
- 8 Sussman RD, Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence in women. *BJU Int* 2020;125:638-55. DOI: 10.1111/bju.14927.
- 9 Costa P, Mottet N, Rabut B, et al. The use of an artificial urinary sphincter in women with type III incontinence and a negative Marshall test. *J Urol* 2001;165:1172-6. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66459-2.
- 10 Scott FB. The use of the artificial sphincter in the treatment of urinary incontinence in the female patient. *Urol Clin North Am* 1985;12:305-15.
- 11 Rouprêt M, Misraï V, Vaessen C, et al. Laparoscopic Approach for Artificial Urinary Sphincter Implantation in Women with Intrinsic Sphincter Deficiency Incontinence: A Single-Centre Preliminary Experience. *Eur Urol* 2010;57:499-504. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.045.
- 12 Biardeau X, Rizk J, Marcelli F, Flamand V. Robot-assisted laparoscopic approach for artificial urinary sphincter implantation in 11 women with urinary stress incontinence: Surgical technique and initial experience. *Eur Urol* 2015;67:937-42. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.041.
- 13 Peyronnet B, Capon G, Belas O, et al. Robot-assisted AMS-800 Artificial Urinary Sphincter Bladder Neck Implantation in Female Patients with Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol* 2019;75:169-75. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.036.
- 14 Chartier-Kastler E, Vaessen C, Rouprêt M, et al. Robot-assisted laparoscopic artificial urinary sphincter insertion in women with stress urinary incontinence: a pilot single-centre study. *BJU Int* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1111/bju.15147.
- 15 *Peyronnet B, Vincendeau S, Tondut L, et al. Artificial urinary sphincter implantation in women with stress urinary incontinence: preliminary comparison of robot-assisted and open approaches. *Int Urogynecol J* 2016;27:475-81. DOI: 10.1007/s00192-015-2858-7.
- 16 Reus CR, Phé V, Dechartres A, et al. Performance and Safety of the Artificial Urinary Sphincter (AMS 800) for Non-neurogenic Women with Urinary Incontinence Secondary to Intrinsic Sphincter Deficiency: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2020;6:327-38. DOI: 10.1016/j.euf.2018.10.009.
- 17 Johnson DE, Cromeens DM, Price RE. Use of the holmium:YAG laser in urology. *Lasers Surg Med* 1992;12:353-63. DOI: 10.1002/lsm.1900120402.
- 18 Kronenberg P, Traxer O. The laser of the future: Reality and expectations about the new thulium fiber laser-a systematic review. *Transl Androl Urol* 2019;8(Suppl.4):S398-417. DOI:10.21037/tau.2019.08.01.
- 19 Pasqui F, Dubosq F, Tchala K, et al. Impact on Active Scope Deflection and Irrigation Flow of All Endoscopic Working Tools during Flexible Ureteroscopy. *Eur Urol* 2004;45:58-64. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.08.013.
- 20 *Traxer O, Keller EX. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium:YAG laser. *World J Urol* 2020;38:1883-94. DOI: 10.1007/s00345-019-02654-5.
- 21 Glybochko P, Alyaev Y, Rapoport L, et al. PDD-guided thulium fiber laser en-bloc enucleation of bladder tumor. *Eur Urol Suppl* 2018;17:e1967.
- 22 Enikeev D, Glybochko P, Rapoport L, et al. A Randomized Trial Comparing The Learning Curve of 3 Endoscopic Enucleation Techniques (HoLEP, ThuFLEP, and MEP) for BPH Using Mentoring Approach-Initial Results. *Urology* 2018;121:51-7. DOI: 10.1016/j.urology.2018.06.045.
- 23 Enikeev D, Netsch C, Rapoport L, et al. Novel thulium fiber laser for endoscopic enucleation of the prostate: A prospective comparison with conventional transurethral resection of the prostate. *Int J Urol* 2019;26:1138-43. DOI: 10.1111/iju.14115.
- 24 *Mordasini L, Di Bona C, Klein J, et al. 80-W GreenLight Laser Vaporization Versus Transurethral Resection of the Prostate for Treatment of Benign Prostatic Obstruction: 5-Year Outcomes of a Single-center Prospective Randomized Trial. *Urology* 2018;116:144-9. DOI: 10.1016/j.urology.2018.01.037.

* à lire

** à lire absolument

VIH/sida

VIH au temps du Covid-19: rencontre de deux pandémies

Dr OLIVIER NAWAJ TSHIKUNG^a, Dre HÉLÈNE BUVELOT^a, Pre ALEXANDRA CALMY^a et Pr MATTHIAS CAVASSINI^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 95-101

La pandémie de Covid-19 est le sujet d'actualité mondiale tant par son ampleur que par ses immenses conséquences. Du point de vue médical, plusieurs facteurs de risque de développer une maladie sévère ont été établis dans la littérature, et l'immunosuppression en fait partie. Concernant les personnes vivant avec le VIH, plusieurs questions se sont posées: sont-elles plus vulnérables à l'acquisition de SARS-CoV-2, ou à une maladie Covid-19 sévère? Ou au contraire sont-elles protégées par les antirétroviraux? Cet article aborde ces deux pandémies et recherche des similitudes et des différences en termes de traitement, de guérison, de prévention et de recherche clinique. Nous décrivons brièvement quelques-uns des traitements antirétroviraux les plus innovants.

HIV in the time of COVID-19: the meeting between two pandemics

The current COVID-19 pandemic is the main topic of news worldwide by its magnitude and consequences across the entire planet. From a medical point of view, several risk factors for developing severe illness have been reported in the literature, notably an immunosuppressed status. For people living with HIV, several questions have been raised concerning not only their vulnerability, but also in relation to an eventual protection conferred by antiretroviral therapy. This article will address these two pandemics by looking at the potential impact of SARS-CoV-2 on people living with HIV and, in parallel, exploring similarities and differences in terms of treatment, potential for recovery, prevention and their impact on clinical research. We review also future novel therapies for the treatment of HIV.

INTRODUCTION

La publication, en 1981, de la série de cinq cas de pneumocystose touchant des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) marqua le début de ce qui deviendra la pandémie du 20^e siècle,¹ avec près de 75 millions de personnes infectées par le VIH et 32 millions de décès de maladies liées au sida. Depuis l'identification du SARS-CoV-2 comme virus responsable de la maladie qui sera par la suite dénommée Covid-19 et sa déclaration comme pandémie le 11 mars 2020, on recense au 19 novembre 2020 environ 56 millions de cas à travers la planète et 1,35 million de décès.² En Suisse, à la même date, on compte un total de 279 572 cas et 3377 décès selon le rapport de l'Office fédéral de la santé

publique (OFSP) du 19 novembre 2020, avec une hausse récente et rapide des décès au cours de la deuxième vague.

Comme dans l'épidémie du VIH, une course contre la montre est lancée dès le début de la pandémie pour trouver des traitements efficaces. Ceux existants ont été détournés de leur usage afin de trouver des thérapeutiques performantes dans un délai très court pour le Covid-19. Dans cet article, nous reviendrons sur le développement des traitements antirétroviraux et les perspectives en cours et verrons leur influence sur les recherches actuelles pour le Covid-19. Dans la très grande majorité des cas, les personnes atteintes par le Covid-19 guérissent complètement de leur maladie, ce qui n'est pas le cas des individus touchés par le VIH, mais les recherches fondamentales dans le but d'éradiquer le VIH sont intéressantes et s'intègrent dans une perspective multidisciplinaire, à l'intersection de l'oncologie, de la biologie moléculaire et de l'inféctiologie.

DÉVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS ANTI-VIH SUR LES 30 DERNIÈRES ANNÉES

La première molécule efficace utilisée dans le traitement du VIH est la zidovudine (AZT), un analogue de la thymidine et inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI). L'AZT était initialement un agent anticancéreux et a été repositionné dans le traitement du VIH compte tenu de son effet in vitro sur les rétrovirus et de son efficacité clinique.³⁻⁵ C'est en 1987 que Fischl et coll. ont publié un essai clinique qui démontrait une baisse de la mortalité et de la fréquence d'infections opportunistes sous AZT comparé au placebo.⁶

Cet agent puis ceux développés par la suite, tels que les inhibiteurs de protéases (IP), dont la première molécule a été approuvée aux États-Unis en 1995, et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), approuvés en 1996,⁷ ont permis des traitements combinant différentes molécules (trithérapies) qui ont changé radicalement le pronostic de l'infection VIH.⁸ Ces traitements ont permis d'épargner des millions de vies à travers le monde et d'assurer un contrôle de cette pandémie. Dès lors, le dogme d'une combinaison de molécules antirétrovirales ne s'est jamais démenti, et ces approches combinées de médicaments ciblant différents mécanismes pourraient également servir de modèles dans le traitement d'autres maladies virales.

Comme il est désormais largement acquis depuis le Swiss Statement,⁹ les traitements antirétroviraux empêchent la transmission du virus par les personnes traitées et sont un moyen puissant de prévention (également appelé TasP:

^aUnité VIH/SIDA, Service des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14,

^bService des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne
olivier.nawajtshikung@hcuge.ch | helene.buvelot@hcuge.ch
alexandra.calmy@hcuge.ch | matthias.cavassini@chuv.ch

Treatment As Prevention); par ailleurs, ces agents anti-rétroviraux sont également utilisés comme prophylaxie préexposition (PrEP).

Seule une connaissance fine du cycle viral permet le développement de nouvelles molécules de différentes classes ciblant des étapes précises de la réplication du virus. Cette recherche se poursuit et de nombreuses molécules de nouvelles classes sont actuellement testées pour améliorer l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du VIH.

MOLÉCULES ANTIRÉTROVIRALES EN DÉVELOPPEMENT EN 2020 (PAR CLASSE)

Nous présentons dans ce chapitre quelques-unes des molécules les plus prometteuses, classées en fonction de leur mécanisme d'action (**figure 1**).

Nouveaux inhibiteurs nucléosidiques de la translocation de la transcriptase inverse (INT(T)I/NRT(T)I)

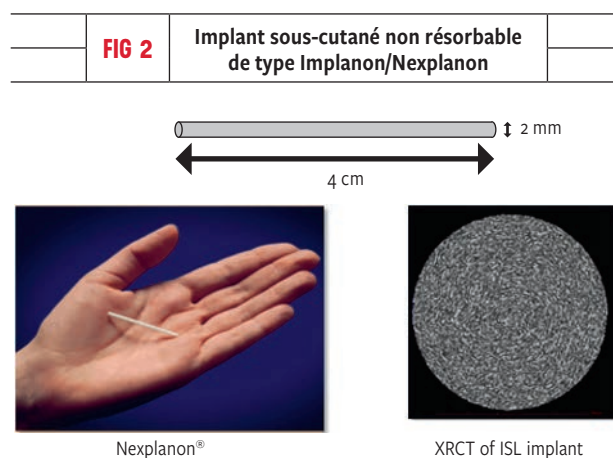
Cette classe de médicaments apparentés aux INTI agit comme un terminateur de chaîne, ce qui a pour effet d'inhiber la transcriptase inverse en empêchant sa translocation.¹⁰

L'islatravir est la molécule de cette classe dont le stade de développement est le plus avancé; par sa longue demi-vie plasmatique (± 120 heures), ses modes d'administration orale quotidienne, hebdomadaire, ou encore sous forme d'implant par exemple étudiée dans la PrEP,¹¹ cette molécule fera peut-être partie des «game-changer» des antirétroviraux (**figure 2**).

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

La classe des INNTI avait été un peu délaissée, notamment en raison de leurs effets indésirables et de leur faible barrière génétique. Assistons-nous à la fin de cette mise à l'écart?

La doravirine en combinaison avec le ténofovir disoproxil fumarate et la lamivudine a été validée très récemment par la FDA (septembre 2019) pour une utilisation non seulement chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement, mais également en relais chez des personnes dont la charge virale est supprimée. C'est donc une large voie d'utilisation qui

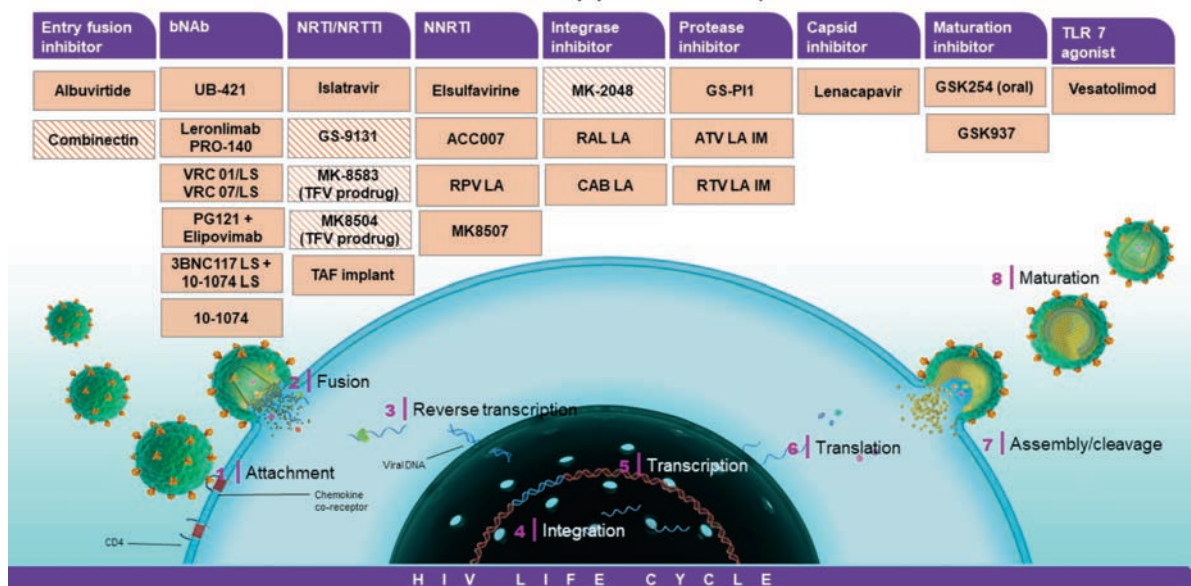


(Adaptée de réf.⁶⁶, avec autorisation).

FIG 1	Molécules en développement
-------	----------------------------

ATV: atazanavir; bNAb: Broadly Neutralizing Antibody; CAB: cabotégravir; LA: longue durée d'action; NNRTI/INNTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; NRTI/INTI: inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; NRTTI/INTTI: inhibiteur nucléosidique de translocation de la transcriptase inverse; RAL: raltégravir; RPV: rilpivirine; RTV: ritonavir; TAF: ténofovir alafénamide.

Molécules en développement : Pipeline 2020



(Adaptée de réf. ⁶⁵, avec autorisation).

s'ouvre pour ce nouvel INNTI, dont la particularité est d'être coformulé avec deux molécules génériques, et qui semble avoir un très bon profil de sécurité, notamment sur le plan métabolique.¹²

De même, la rilpivirine, un INNTI récent dont la combinaison orale avec le dolutégravir est une option intéressante en traitement d'entretien, est actuellement en cours de validation dans une coformulation de longue durée, combinaison dont nous parlerons plus loin.

Et dans cette même classe, le MK-8507, qui apparaît comme une nouvelle molécule très prometteuse à la demi-vie comprise entre 59 et 65 heures et dont l'intérêt principal est celui d'une possible administration orale hebdomadaire, a montré des résultats prometteurs tant en termes de sécurité que d'efficacité;¹³ cette molécule, en association avec l'islatravir, sera comparée dans un essai clinique (NCT04564547) à l'association orale ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir.

Inhibiteurs de la capsid

Les inhibiteurs de la capsid agissent en s'attachant sur un site qui bloque à la fois le désassemblage (empêchant le relargage de l'ARN viral dans le cluster de différenciation 4 (CD4) avant la transcription inverse) et l'assemblage (au sein des nouveaux virions, les rendant non infectieux) dont les premiers résultats semblent prometteurs en termes d'efficacité chez des patients jamais traités,^{11,14,15} mais présentent également une efficacité in vitro sur des virus résistant aux autres classes.¹⁶ La molécule de cette classe actuellement disponible est le lénacavir (GS-6207) qui pourrait s'administrer par voie sous-cutanée tous les 6 mois.¹⁷

Inhibiteurs de la maturation

Les inhibiteurs de la maturation sont développés sous forme orale (GSK254) et injectable à longue durée d'action (GSK937) (actuellement ces dernières formulations sont uniquement en phase préclinique). Ces molécules agissent sur le dernier stade de développement du virus produisant des particules virales non infectieuses car non développées.^{11,18} Elles seront une alternative attrayante, notamment dans le traitement des personnes abritant un virus multi-résistant.

Inhibiteurs de l'intégrase

Cette classe de molécules, très populaire et actuellement dans les recommandations officielles de toutes les directives internationales,^{19,20} reste indétrônable et continue de nous montrer son intérêt, avec la commercialisation imminente de molécules à très longue durée d'action en injection intramusculaire.

Parmi cette classe, la molécule à longue durée d'action attendue est le cabotégravir. Les études FLAIR²¹ et ATLAS²² ont montré respectivement une bonne efficacité et une sécurité chez des patients jamais traités ou expérimentés avec des injections intramusculaires mensuelles de celui-ci associé à la rilpivirine à longue durée d'action. Hormis des réactions

fréquentes qui n'ont conduit qu'à très peu d'interruptions de traitement, l'acceptabilité par les patients est plutôt bonne. Certaines questions sont cependant soulevées, comme l'administration qui doit s'effectuer par des professionnels de santé, avec l'augmentation potentielle de la charge pour les cliniques qui devront convoquer les patients plus fréquemment qu'actuellement. Se pose aussi la question de la gestion des patients qui manqueraient leur injection mensuelle.

L'étude de phase IIb ViiV 20835 SOLAR, menée en Suisse, examinera chez des patients sous ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir le relais à des injections intramusculaires de cabotégravir et de rilpivirine à longue durée d'action tous les 2 mois (NCT04399551).

Nous noterons avec intérêt également la mise sur le marché du dolutégravir, molécule phare des recommandations internationales pour les enfants et les nourrissons de plus de 3 kg, malgré une attente de plus de 10 ans pour que des traitements efficaces chez l'adulte soient enfin disponibles chez les enfants.

La pandémie de Covid-19 a eu et aura également un impact sur les essais cliniques de traitement pour le VIH, avec plusieurs études temporairement suspendues ou retardées à cause des mesures sanitaires prises pour un meilleur contrôle de la pandémie à travers le monde.

LORSQUE DEUX PANDÉMIES SE RENCONTRENT

Plusieurs questions se sont posées pour les patients vivant avec le VIH après l'identification du SARS-CoV-2 comme agent causal du Covid-19 et des facteurs de risque de maladie sévère,^{23,24} parmi lesquels sont mentionnés les états d'immuno-dépression. Rapidement, les différentes sociétés internationales ont présumé, sur les bases de données existantes, que les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral efficace n'avaient probablement pas plus de risque de développer une maladie sévère à cause du VIH per se.²⁵

Dans notre expérience hospitalière aux HUG durant la première vague, nous avons recensé 9 patients porteurs du VIH, hospitalisés avec un Covid-19 sévère, tous sous traitement antirétroviral efficace et qui avaient tous au moins un autre facteur de risque identifié pour une infection sévère (Nawej et coll. accepté dans AIDS). À l'heure actuelle, aucune mesure spécifique, autre que celles préconisées dans la population générale, n'est prise pour protéger les patients porteurs du VIH du Covid-19. L'efficacité des tests sérologiques n'ayant pas été évaluée spécifiquement dans certaines catégories de la population, notamment les personnes immuno-déprimées, on peut ainsi se poser la question de leur efficacité chez des individus porteurs du VIH en fonction de leurs valeurs de CD4.²⁶

Ces deux pandémies présentent aussi des parallèles si l'on se focalise sur la recherche de traitements; d'ailleurs, certains traitements antirétroviraux ont été repositionnés au début de la pandémie pour combattre les formes graves de Covid-19 et ont été évoqués comme potentiellement protecteurs pour éviter l'acquisition de SARS-CoV-2.

Les traitements antirétroviraux ont aussi été évalués dans le traitement du Covid-19. Parmi les molécules qui ont montré une activité *in vitro*, chez l'animal et chez des patients infectés par le SARS-CoV et le MERS-CoV, nous trouvons la combinaison lopinavir/ritonavir (LPV/r);²⁷ une revue systématique des différents traitements antirétroviraux utilisés dans le traitement du SARS-CoV, du MERS-CoV ou du Covid-19 avait été publiée très tôt lors de la première vague, mais la qualité des études incluses interdisait toute conclusion sur leur efficacité, tant en prévention qu'en traitement.²⁸ De façon intéressante toutefois, une étude récente²⁹ a démontré l'efficacité d'une association de LPV/r et d'interféron pour le traitement de MERS-CoV. Les essais randomisés utilisant le LPV/r en tant que molécule unique dans le traitement du Covid-19 n'ont pas permis de conclure à leur efficacité.³⁰⁻³²

La cohorte espagnole publiée par del Amo et coll. évoquait une éventuelle protection des patients sous ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, qui avaient un risque moins important pour un Covid-19 et d'hospitalisation par rapport aux patients sous d'autres régimes antirétroviraux. Comme dans toutes les cohortes, les biais sont nombreux et il est difficile sur cette base uniquement de conclure à l'efficacité du ténofovir.³³ Une étude parue récemment n'a en revanche pas pu mettre en évidence un taux diminué d'infection au Covid-19 chez les patients sous PrEP par ténofovir disoproxil fumarate ou ténofovir alafénamide/emtricitabine.³⁴

Un autre aspect commun à ces deux pandémies est l'impact sur la santé mentale. La peur d'être contaminé ou considéré comme potentiellement contaminant mène, dans certains pays, à une forme de stigmatisation.³⁵ Comme pour le VIH, le

Covid-19 renforce l'isolement social et génère ou aggrave des pathologies psychiatriques.³⁶ Les survivants du Covid-19 semblent également à risque accru de séquelles, et un diagnostic d'affection psychiatrique pourrait être associé à un risque accru d'infection au Covid-19.³⁷

Dans la majorité des cas, les personnes atteintes par le Covid-19 guérissent, en ce qui concerne le VIH, les recherches sont actuellement toujours en cours.

STRATÉGIES DE GUÉRISON DANS LE VIH

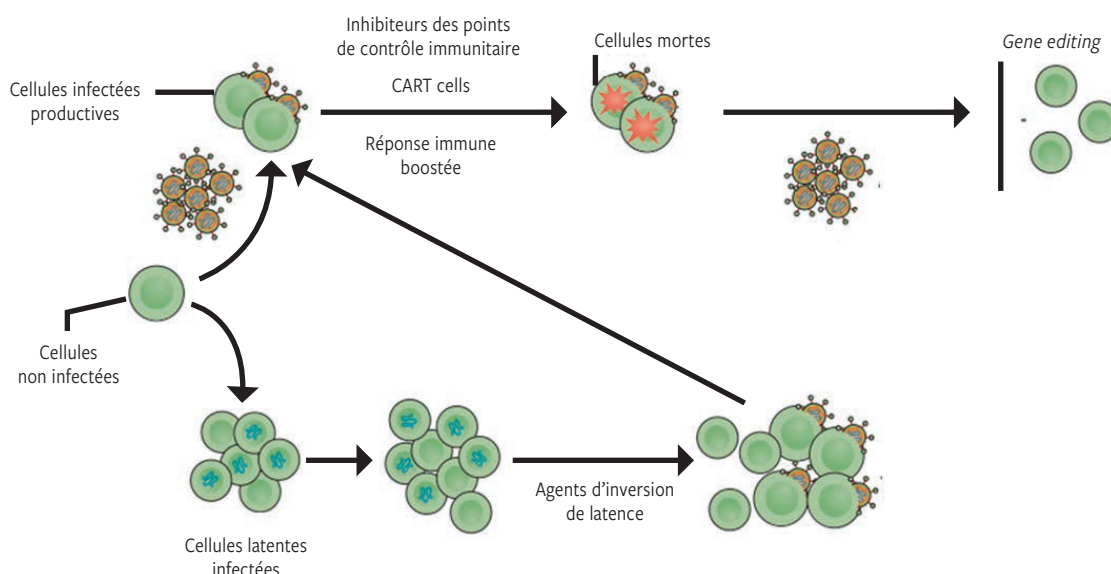
En 2009, Timothy Brown, connu comme le patient de Berlin, est devenu la première personne guérie du VIH après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) d'un donneur CCR5Δ32 homozygote.³⁸ Il est malheureusement décédé le 29 septembre 2020 des suites de sa maladie oncologique. La nouvelle d'un patient guéri du VIH a donné beaucoup d'espoir pour la recherche d'un traitement curatif contre le VIH. Ces onze dernières années ont vu une importante amélioration de nos connaissances sur le VIH,³⁹ ou sur la compréhension de la biologie du réservoir du VIH.⁴⁰ Plusieurs approches thérapeutiques ont été élaborées afin d'éliminer (guérison) la présence de virus ou d'empêcher (rémission) la production de virus par le réservoir (**figure 3**).

En plus du patient de Berlin, très peu de patients infectés par le VIH ont bénéficié d'une TCSH d'un donneur CCR5Δ32 homozygote pour une hémopathie maligne.⁴¹⁻⁴³ Deux patients sont actuellement en rémission (patient de Londres et patient de Düsseldorf). Les autres patients ont eu moins de chance:

FIG 3 Stratégies de guérison dans le VIH

Réponse immunitaire boostée par: vaccins, bNAb et DART. Après avoir été infectés par le VIH, les lymphocytes T CD4⁺ produisent des virions et peuvent être reconnus et éliminés par le système immunitaire (boosté par un vaccin, des bNAb ou des DART, ou stimulé par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire) ou par des cellules CAR T. La modification génique de l'expression de CCR5 par *gene editing* prévient l'infection de nouveaux lymphocytes T CD4⁺. En cas d'infection de cellules latentes, l'utilisation d'agents d'inversion de latence est utile afin de les rendre productives et reconnaissables par le système immunitaire.

bNAb: Broadly Neutralizing Antibody; DART: Dual Affinity Re-Targeting Proteins.



(Adaptée de réf. 64).

un a eu un rebond viral avec un tropisme CXCR4 et plusieurs autres sont décédés des complications de la greffe ou de la maladie oncologique. Les donneurs CCR5 Δ 32 sont rares et la TCSH est grevée d'une importante morbi-mortalité. Elle ne peut être appliquée à large échelle chez des patients VIH sans hémopathie maligne associée.

Une alternative à la TCSH est la modification de l'expression de CCR5 pour éviter l'infection des cellules T CD4+ par le virus du VIH. Cette approche consiste à prélever les cellules du patient et à les modifier pour changer l'expression de CCR5.⁴⁴⁻⁴⁸ Toutefois, cette stratégie nécessite également une chimiothérapie pour induire une myélo-ablation, dont les complications infectieuses sont bien connues. De plus, plusieurs inconnues persistent, telles que le risque de mutation off-target ou la possibilité d'émergence de virus avec un tropisme CXCR4.

D'autres stratégies ont été élaborées, avec pour but d'éliminer le réservoir et empêcher le rebond viral à l'arrêt des antirétroviraux (ARV). Le shock and kill consiste à utiliser un agent d'inversion de latence pour réactiver le réservoir et permettre son éradication via la réponse immune.⁴⁹ Malheureusement, chez les patients traités depuis de nombreuses années avec des ARV, la réponse immune a tendance à être insuffisante en raison du faible niveau d'expression d'antigène sous ARV et/ou à un faible nombre de lymphocytes T CD8+ spécifiques au VIH.⁵⁰ À cela s'ajoute l'effet immunomodulateur de certains agents d'inversion de latence qui peuvent interférer avec la réponse immune^{51,52}.

L'association du shock and kill avec une méthode permettant l'induction d'une réponse immunitaire efficace faciliterait l'éradication des cellules infectées. Initialement, la recherche d'un vaccin contre le VIH avait pour but de prévenir la transmission du virus. Toutefois, un vaccin permettrait également de stimuler la réponse immune spécifique contre le virus du VIH chez les personnes séropositives. Le principal obstacle au développement d'un vaccin efficace contre le VIH est l'importante diversité de séquences du virus qui lui permet d'échapper au système immunitaire.⁵³ Plusieurs vaccins différents ont été développés et ont démontré une amélioration de la réponse immunitaire anti-VIH.⁵⁴ Cependant, cet effet est limité avec un rebond de la charge virale à l'arrêt des ARV.⁵⁴

La perfusion d'anticorps neutralisants à large spectre (bNAb: Broadly Neutralizing Antibodies) permet également l'induction d'une réponse immune spécifique.⁵⁵ Ces anticorps monoclonaux se lient à différents épitopes conservés de l'enveloppe du virus, les rendant reconnaissables par les cellules du système immunitaire.

Le mécanisme d'action est similaire avec les Dual Affinity Re-Targeting Proteins (DART), qui se différencient des bNAb par le fait qu'il s'agit d'anticorps bispécifiques pour éliminer les lymphocytes T CD4+ infectés par le VIH.⁵⁶ Les DART ont montré leur efficacité in vitro mais il n'y a à l'heure actuelle pas d'essai clinique testant ce traitement.⁵⁷

Une autre approche pour permettre une guérison est la génération de cellules T reconnaissant de façon spécifique les cellules infectées par le VIH. Les cellules Chimeric Antigen Receptor T (CAR T) sont des cellules T conçues pour exprimer

un récepteur reconnaissant spécifiquement un épitope extracellulaire du virus et vont induire une réponse cytotoxique. Cette technologie est actuellement utilisée pour traiter certains cancers et plusieurs études testent les cellules CAR T dans le traitement du VIH.⁵⁸ Parmi les effets indésirables décrits chez les patients oncologiques traités par les cellules CAR T, on retrouve le syndrome de libération des cytokines, des infections ou des toxicités neurologiques.⁵⁹

Il est établi que le VIH induit un épuisement du système immunitaire en raison de la suractivation des cellules contre les antigènes viraux, présents en grande quantité au moment de l'infection. Cette dysfonction persiste partiellement malgré l'introduction des ARV.^{60,61} Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) permettent de réguler l'activation et prévenir l'épuisement du système immunitaire optimisant ainsi la réponse contre le virus. Malgré une augmentation de la réponse des cellules T anti-VIH, les essais cliniques utilisant les IPCI chez les patients VIH, sans maladies malignes, ont dû être arrêtés prématurément en raison des toxicités (myocardites, pneumopathies),⁶² et les études sur ce traitement sont à l'heure actuelle réservées aux patients VIH souffrant également d'une maladie oncologique.

Les stratégies décrites ci-dessus consistent à optimiser la réponse immunitaire pour éliminer le virus. Une autre approche a fait son apparition et consiste à maintenir le virus sous forme latente plutôt qu'à l'éliminer afin de maintenir une rémission. Cette méthode dite de block and lock maintient le virus en phase latente chronique en bloquant sa transcription via des modifications épigénétiques.⁶³

Malgré une importante amélioration de nos connaissances sur la pathophysiologie du VIH, il nous reste beaucoup de chemin à parcourir avant de pouvoir atteindre une guérison. Les stratégies mentionnées ci-dessus auront probablement besoin d'être utilisées en combinaison afin d'optimiser la réponse contre le virus. De même qu'un meilleur monitoring des cellules latentes infectées et la découverte d'un biomarqueur pour prédire le résultat après l'arrêt des ARV sont nécessaires et doivent être identifiés afin de confirmer l'éradication de l'infection. Les effets indésirables engendrés par les différents traitements curatifs sont non négligeables, voire importants, de même que les coûts de ces traitements. L'acceptabilité pour les patients n'est pas évidente à anticiper, et des études qualitatives sont en cours.

Il est possible qu'avec l'arrivée de molécules à (très) longue durée d'action, la facilité de prise et la diminution de la stigmatisation liée à la prise quotidienne de traitements permettront une amélioration de la qualité de vie des patients infectés par le VIH. L'accessibilité, le coût et la tolérabilité des traitements visant à la guérison seront donc essentiels pour trouver un intérêt; l'arrêt des molécules antirétrovirales est souvent difficile à accepter pour les individus qui les prennent depuis de longues années, et, paradoxalement, les essais cliniques risquent d'être en difficulté pour proposer cette interruption, seul moyen toutefois d'obtenir la certitude de la guérison. En revanche, l'idée de pouvoir éliminer le virus et ne plus avoir à prendre un comprimé par jour, et surtout de ne plus avoir peur de transmettre le virus, représente un réel espoir pour certains patients infectés par le VIH.

CONCLUSION

Les pandémies du VIH et du Covid-19 partagent un certain nombre de caractéristiques. L'émulation scientifique suscitée dans la recherche rapide de traitements permettant de contrôler l'infection est commune, mais la rapidité de la recherche Covid-19 reste sans précédent dans l'histoire de la médecine. Nous avons observé l'effet limité de médicaments repositionnés et il est donc crucial, comme dans la recherche sur le VIH, de disposer d'une connaissance approfondie du cycle de réplication virale et de la physiopathologie pour développer des traitements efficaces. Remarquons que, malgré des années de recherche dans le domaine du VIH, il n'y a actuellement pas de guérison possible même si des pistes prometteuses sont explorées. La quête scientifique de solutions efficaces durables peut prendre du temps, le Covid-19 sera-t-il l'exception? Enfin n'oublions pas l'impact psychosocial de ces deux pandémies, et le risque que les populations plus vulnérables socialement, médicalement ou financièrement soient délaissées des standards d'une prise en charge.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le risque de développer une infection à SARS-CoV-2 sévère chez les patients infectés par le VIH et traités n'est pas plus élevé que pour la population générale
- Le VIH et le SARS-CoV-2 ont en commun d'avoir engendré une accentuation des disparités sociales et une discrimination des personnes infectées
- Les antirétroviraux à longue durée d'action auront bientôt leur place dans le traitement et la prévention des infections par le virus du VIH
- Malgré une amélioration des connaissances sur la pathophysiologie du VIH, la route est longue avant de pouvoir avoir un traitement curatif contre celui-ci

- Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:250-2.
- COVID-19 pandemic. Eur Cent Dis Prev Control. Disponible sur : www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic
- *Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:7096-100.
- Mitsuya H, Broder S. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83:1911-5.
- Perno CF, Yarchoan R, Cooney DA, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus (HIV-1/HTLV-IIIbA-L) replication in fresh and cultured human peripheral blood monocytes/macrophages by azidothymidine and related 2',3'-dideoxynucleosides. J Exp Med 1988;168:1111-25.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987;317:185-91.
- Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Ehohie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. AIDS Lond Engl 2012;26:1231-41.
- Gueler A, Moser A, Calmy A, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. AIDS Lond Engl 2017;31:427-36.
- *Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. Bull Med Suisses 2008;89:165-9.
- Gulick RM. Investigational Antiretroviral Drugs: What is Coming Down the Pipeline. Top Antivir Med 2018;25:127-32.
- Collins S. HIV pipeline 2020: new drugs in development - March 2020. HIV - iBase [En ligne]. 2020. Disponible sur : i-base.info/htb/37221
- Orkin C. Effect of doravirine on body weight and body mass index in treatment naïve adults with HIV-1. 17th EACS [En ligne]. 2019 [cited 2020 Nov 20]; Oral abstract P53/2. Disponible sur : resource-library.eacs.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=78032&channel=28172
- Ankrom W, Schuermann D, Jackson Rudd D, et al. Single doses of MK-8507, a novel HIV-1 NNRTI, reduced HIV viral load for at least a week. HIV Glasg. 2020; Abstract P0416.
- Daar E, McDonald C, Crofoot G, et al. Dose-response relationship of subcutaneous long-acting HIV capsid inhibitor GS-6207 [En ligne]. CROI Conf. 2020 [cited 2020 Nov 2]. Disponible sur : www.croiconference.org/abstract/dose-response-relationship-of-subcutaneous-long-acting-hiv-capsid-inhibitor-gs-6207/
- Daar E, McDonald C, Crofoot G, et al. Safety and antiviral activity over 10 days following a single dose of subcutaneous GS-6207, a first-in-class, long-acting HIV capsid inhibitor in people living with HIV. Tenth IAS Conf. HIV Sci. 2019; Oral Presentation LBPEB13.
- Margot NA, Ram RR, Rhee M, Callebaut C. Absence of GS-6207 phenotypic resistance in HIV Gag cleavage site and other mutants [En ligne]. CROI Conf. 2020 [cited 2020 Nov 2]. Disponible sur : www.croiconference.org/abstract/absence-of-gs-6207-phenotypic-resistance-in-hiv-gag-cleavage-site-and-other-mutants/
- Begley R, Lutz J, Rhee M, et al. GS-6207 sustained delivery formulation supports 6-month dosing interval. AIDS 2020. 2020.
- ViiV Healthcare. A Randomized, Double-Blind (Sponsor-unblinded), Placebo-Controlled, Adaptive Trial to Investigate the Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK3640254 in HIV-1 Infected Treatment-Naïve Adults [En ligne]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03784079 19 WHO | Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens [En ligne]. [cited 2020 Nov 20]. Disponible sur : www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/
- EACS Guidelines [En ligne]. [cited 2020 Nov 20]. Disponible sur : www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html
- Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med 2020;382:1124-35.
- Swindells S, Andrade-Villanueva J-F, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. N Engl J Med 2020;382:1112-23.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl 2020;395:1054-62.
- Le Conseil fédéral suisse. RS 818.101.24 Ordonnance 2 du 13 mars 2020 sur les mesures destinées à lutter contre le coronavirus (Covid-19) (Ordonnance 2 Covid-19) [En ligne]. [cited 2020 Nov 1]. Disponible sur : www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20200744/index.html
- EACS & BHIVA Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH) [En ligne]. 2020. Disponible sur : www.eacsociety.org/files/eacs_bhiva_statement_on_risk_of_covid-19_for_plwh.pdf
- 26 National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. Lancet Infect Dis 2020.
- Zhang XW, Yap YL. Old drugs as lead compounds for a new disease? Binding analysis of SARS coronavirus main proteinase with HIV, psychotic and parasite drugs. Bioorg Med Chem 2004;12:2517-21.
- *Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, et al. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. J Int AIDS Soc 2020;23:e25489.
- Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, et al. Interferon Beta-1b and Lopinavir-Ritonavir for Middle East Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2020;383:1645-56.
- 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.
- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir - ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [En ligne]. [cited 2020 Nov 1]. Disponible sur : [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext)
- WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results | medRxiv [En ligne]. [cited 2020 Nov 1]. Disponible sur : www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1
- *Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. Ann Intern Med 2020;173:536-41.
- Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, et al. Preventive Efficacy of Tenofovir/Emtricitabine Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Among Pre-Exposure Prophylaxis Users. Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa455.
- Abdelhafiz AS, Alorabi M. Social Stigma: The Hidden Threat of COVID-19. Front Public Health 2020;8:429.
- Dubey S, Biswas P, Ghosh R, et al. Psychosocial impact of COVID-19. Diabetes Metab Syndr 2020;14:779-88.
- Taqet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric

- disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2020;DOI: doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
- 38 *Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:692-8.
- 39 Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;41:1053-6.
- 40 Dufour C, Gantner P, Fromentin R, Chomont N. The multifaceted nature of HIV latency. *J Clin Invest* 2020;130:3381-90.
- 41 Hütter G. More on shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32/delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014;371:2437-8.
- 42 Gupta RK, Peppas D, Hill AL, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5 32/32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV* 2020;7:e340-7.
- 43 Jensen B-EO, Knops E, Lübke N, et al. Analytic Treatment Interruption (ATI) After Allogeneic CCR5-D32 HSCT For AML in 2013 [En ligne]. CROI Conf. [cited 2020 Nov 1]. Disponible sur : www.croiconference.org/abstract/analytic-treatment-interruption-ati-after-allogeneic-ccr5-d32-hsct-aml-2013/
- 44 DiGiusto DL, Krishnan A, Li L, et al. RNA-based gene therapy for HIV with lentiviral vector-modified CD34(+) cells in patients undergoing transplantation for AIDS-related lymphoma. *Sci Transl Med* 2010;2:36ra43.
- 45 Younan PM, Polacino P, Kowalski JP, et al. Positive selection of mC46-expressing CD4+ T cells and maintenance of virus specific immunity in a primate AIDS model. *Blood* 2013;122:179-87.
- 46 Perez EE, Wang J, Miller JC, et al. Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotechnol* 2008;26:808-16.
- 47 Kumar P, Ban H-S, Kim S-S, et al. T cell-specific siRNA delivery suppresses HIV-1 infection in humanized mice. *Cell* 2008;134:577-86.
- 48 Kim S-S, Peer D, Kumar P, et al. RNAi-mediated CCR5 silencing by LFA-1-targeted nanoparticles prevents HIV infection in BLT mice. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2010;18:370-6.
- 49 Takata H, Kessing C, Sy A, et al. Modeling HIV-1 Latency Using Primary CD4+ T Cells from Virally Suppressed HIV-1-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy. *J Virol* 2019;93.
- 50 Clutton GT, Jones RB. Diverse Impacts of HIV Latency-Reversing Agents on CD8+ T-Cell Function: Implications for HIV Cure. *Front Immunol* 2018;9:1452.
- 51 Jones BD, Lockatell CV, Johnson DE, Warren JW, Mobley HL. Construction of a urease-negative mutant of *Proteus mirabilis*: analysis of virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1990;58:1120-3.
- 52 Clutton G, Xu Y, Baldoni PL, et al. The differential short- and long-term effects of HIV-1 latency-reversing agents on T cell function. *Sci Rep* 2016;6:30749.
- 53 Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Keele BF, et al. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2009;206:1273-89.
- 54 Chen Z, Julg B. Therapeutic Vaccines for the Treatment of HIV. *Transl Res J Lab Clin Med* 2020;223:61-75.
- 55 Cohen YZ, Caskey M. Broadly neutralizing antibodies for treatment and prevention of HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13:366-73.
- 56 Sung JAM, Pickeral J, Liu L, et al. Dual-Affinity Re-Targeting proteins direct T cell-mediated cytotoxicity of latently HIV-infected cells. *J Clin Invest* 2015;125:4077-90.
- 57 Sloan DD, Lam C-YK, Irrinki A, et al. Targeting HIV Reservoir in Infected CD4 T Cells by Dual-Affinity Re-targeting Molecules (DARTs) that Bind HIV Envelope and Recruit Cytotoxic T Cells. *PLoS Pathog* 2015;11:e1005233.
- 58 Wagner TA. Quarter Century of Anti-HIV CAR T Cells. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:147-54.
- 59 Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127:3321-30.
- 60 Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006;443:350-4.
- 61 Youngblood B, Noto A, Porichis F, et al. Cutting edge: Prolonged exposure to HIV reinforces a poised epigenetic program for PD-1 expression in virus-specific CD8 T cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2013;191:540-4.
- 62 Johnson DB, Reynolds KL, Sullivan RJ, et al. Immune checkpoint inhibitor toxicities: systems-based approaches to improve patient care and research. *Lancet Oncol* 2020;21:e398-404.
- 63 Ahlenstiel CL, Symonds G, Kent SJ, Kelleher AD. Block and Lock HIV Cure Strategies to Control the Latent Reservoir. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:424.
- 64 Ferrari G, Haynes BF, Koenig S, et al. Envelope-specific antibodies and antibody-derived molecules for treating and curing HIV infection. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:823-34.
- 65 Orkin C. Long-acting antiretroviral therapy in 2020: challenges and opportunities. Joint meeting 2020. Swiss Society for Infectious Disease. [September 2020].
- 66 Barrett SE, Teller RS, Forster SP, et al. Extended-duration MK-8591-eluting implant as a candidate for HIV treatment and prevention. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01058-18. doi: 10.1128/AAC.01058-18.

* à lire

** à lire absolument

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Testez vos connaissances...

Addictions

(voir article p. 10)

1. Quelle(s) substance(s) psychédélique(s) fait (font) actuellement l'objet d'un nombre croissant de recherches pour le traitement des addictions?

- ☐ A. La mescaline
☐ B. L'ecstasy (MDMA)
☐ C. La psilocybine
☐ D. La salvinorine
☐ E. La diméthyltryptamine (DMT)

Angiologie-hémostase

Vers de nouvelles indications des anticoagulants oraux directs

(voir article p. 20)

4. Lequel (lesquels) des régimes antithrombotiques ci-dessous comportant un ACOD est (sont) correct(s)?

- ☐ A. La prescription d'apixaban, edoxaban ou rivaroxaban pour les pontages artériels
☐ B. La prescription de rivaroxaban dans le traitement de la thrombopénie induite à l'héparine
☐ C. La prescription d'apixaban 2,5 mg 2x/j en association avec l'aspirine pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires
☐ D. La prescription d'apixaban, edoxaban ou rivaroxaban dans le traitement des TVP/EP associées au cancer

Prise en charge des personnes avec incongruence de genre: le point de vue de l'endocrinologue

(voir article p. 24)

2. Parmi les affirmations suivantes, concernant le traitement hormonal et le suivi au long cours de la femme transgenre, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ A. Le dépistage du cancer du sein n'est pas nécessaire
☐ B. Le risque thromboembolique semble augmenter avec les années d'hormonothérapie
☐ C. On s'attend à une féminisation de la voix
☐ D. On vise des valeurs d'estradiol dans la norme de la femme non transgenre
☐ E. L'utilisation de l'éthinylestradiol est déconseillée

Gastroentérologie et hépatologie

(voir article p. 29)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ A. En cas d'hémorragie digestive haute, un geste d'hémostase endoscopique doit toujours être réalisé dans les 6 heures
☐ B. Les antiviraux à action directe permettent aujourd'hui une guérison de l'hépatite C chronique avec des traitements oraux de 8 à 12 semaines
☐ C. L'induction de l'acide aminolévulinique synthase 1 est centrale à la physiopathologie des porphyries hépatiques
☐ D. Le carcinome hépatocellulaire se développe majoritairement sur un terrain de cirrhose

Allergologie-immunologie

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux: quelle est la place des anticorps monoclonaux en 2020?

(voir article p. 13)

3. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? La rhinosinusite chronique avec polypes nasaux:

- ☐ A. Est une entité bénigne et asymptomatique
☐ B. Peut s'accompagner d'asthme
☐ C. Se traite par chirurgie en première intention
☐ D. Ne répond pas au dupilumab
☐ E. S'accompagne d'une réponse Th2

Gériatrie

(voir article p. 33)

6. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ A. Chez les patients âgés de 50 à 75 ans, le Time-to-Benefit d'une statine est en moyenne de 2,5 ans
☐ B. Chez les patients diabétiques âgés robustes, une prescription d'SGLT2 est indiquée en seconde ligne si le Cockcroft est > 45 ml/min
☐ C. En cas de suspicion clinique de fracture du fémur proximal chez une patiente âgée de 85 ans dont la radiographie standard est négative, une IRM devrait être pratiquée
☐ D. Chez les patients souffrant de démence de type Alzheimer, l'arrêt des IChE est associé à un risque accru de chutes et de fractures

Réponses correctes: 1C, 2BDE, 3BE, 4BD, 5BCD, 6ABC

Médecine d'urgence

(voir article p. 50)

- 7.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) s'avère(nt) exacte(s) et a (ont) démontré un effet bénéfique?
- ☐ **A.** Lors d'un pneumothorax spontané primaire, la pose d'un drain thoracique diminue le taux de récurrence
 - ☐ **B.** Le TXA chez les patients avec une hémorragie digestive augmente le risque thromboembolique veineux sans apporter de bénéfice sur la mortalité
 - ☐ **C.** Les patients syncopaux classés à très bas ou à bas risque par le CSRS ont un risque de complications sérieuses estimé à moins de 1%
 - ☐ **D.** Les patients victimes d'un TCC modéré isolé ont un meilleur pronostic neurologique à 6 mois en cas d'administration pré-hospitalière de TXA
 - ☐ **E.** L'âge est le meilleur critère pronostique en cas d'arrêt cardio-respiratoire hospitalier chez les patients âgés

Nutrition-obésité

Jeûne intermittent: une solution pour les maladies métaboliques?

(voir article p. 59)

- 10.** Si un patient veut suivre un jeûne intermittent, il est conseillé de prêter attention aux comorbidités, sa médication et de le suivre de près. Quel(s) est (sont) l'(les)élément(s) qui peu(ven)t s'aggraver?
- ☐ **A.** L'équilibre glycémique
 - ☐ **B.** La fonction hépatique
 - ☐ **C.** La fonction cardiaque
 - ☐ **D.** Un trouble du comportement alimentaire
 - ☐ **E.** Les douleurs articulaires

Maladies infectieuses

(voir article p. 42)

- 8.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Le baloxavir est:
- ☐ **A.** Un inhibiteur de la polymérase virale
 - ☐ **B.** Plus efficace que l'oseltamivir en termes de délai jusqu'à l'amélioration symptomatique
 - ☐ **C.** Contre-indiqué chez les femmes enceintes en l'absence de données
 - ☐ **D.** Bien toléré

Ostéoporose

Nouvelle molécule, nouvelles directives

(voir article p. 63)

- 11.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Dans les nouvelles directives de l'ASCO 2020:
- ☐ **A.** Il est recommandé d'évaluer le risque de fracture future en utilisant principalement la densité minérale osseuse
 - ☐ **B.** En présence d'un antécédent personnel de fracture ostéoporotique majeure, les patient-e-s sont considéré-e-s à risque imminent de fracture
 - ☐ **C.** Une nouvelle catégorie de risque est identifiée, soit les patient-e-s à risque imminent de fracture de la hanche
 - ☐ **D.** Le dosage des marqueurs du remodelage osseux dans la décision thérapeutique est suggéré chez tou-te-s les patient-e-s
 - ☐ **E.** Deux nouvelles catégories de risque sont identifiées: très haut risque et risque imminent de fracture

Gynécologie-obstétrique

Aide à l'arrêt du tabac en période périnatale: pourquoi et comment?

(voir article p. 38)

- 9.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? L'aide professionnelle à l'arrêt du tabac chez la femme enceinte:
- ☐ **A.** Doit impérativement se faire sans substitut nicotinique
 - ☐ **B.** Augmente la proportion de femmes non fumeuses en fin de grossesse
 - ☐ **C.** Permet d'augmenter le poids du nouveau-né à la naissance
 - ☐ **D.** Est contre-indiquée pour ne pas stresser le bébé à venir ni son gynécologue
 - ☐ **E.** Est plus acceptable si elle se fait avec les professionnels et dans le service de maternité

Néphrologie

(voir article p. 54)

- 12.** Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Les gliflozines ont montré leur efficacité dans la prise en charge:
- ☐ **A.** De l'IRC liée à la néphropathie diabétique
 - ☐ **B.** De l'IRC liée aux néphropathies vasculaires et aux glomérulo-néphrites chroniques
 - ☐ **C.** De l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée
 - ☐ **D.** De l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée
 - ☐ **E.** De l'IRC liée à la polykystose rénale

Réponses correctes: 7BC, 8ACD, 9BE, 10ABCD, 11E, 12ABD

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Pédiatrie

Dépistage des nouveau-nés en Suisse pour les déficiences sévères à lymphocytes T et B

(voir article p. 68)

13. Quelle est l'attitude face à un nouveau-né à terme présentant des valeurs de TREC indétectables?

- ☐ A. Favoriser l'allaitement
- ☐ B. Répéter le test de Guthrie à 14 jours
- ☐ C. Arrêter l'allaitement maternel, vérifier le statut sérologique maternel pour le CMV et en cas de sérologie positive, contre-indication de l'allaitement
- ☐ D. Retour à domicile, sans précautions particulières
- ☐ E. Explications des mesures d'hygiène données aux parents et conseils de sortie usuels

Urologie

(voir article p. 90)

16. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? La chirurgie urologique continue d'évoluer:

- ☐ A. Vers le domaine ambulatoire pour certaines interventions anciennement dites lourdes grâce au robot Da Vinci
- ☐ B. Sans qu'il y ait eu d'apport technologique notoire récent
- ☐ C. Dans le domaine de la pulvérisation endoscopique des calculs par laser
- ☐ D. Notamment grâce à une utilisation généralisée du sphincter urétral artificiel pour traiter l'incontinence urinaire féminine

Pharmacovigilance

(voir article p. 80)

14. À propos du remdésivir: laquelle (lesquelles) de ces affirmations est (sont) correcte(s)?

- ☐ A. Il est très efficace dans l'infection à SARS-CoV-2
- ☐ B. Il est éliminé par voie rénale sous forme inchangée
- ☐ C. Son principal métabolite actif est éliminé par voie rénale
- ☐ D. Il peut être associé à des perturbations des tests hépatiques
- ☐ E. Il a un faible potentiel d'interaction médicamenteuse

VIH/sida

VIH au temps du Covid-19: rencontre de deux pandémies

(voir article p. 95)

17. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ A. La première molécule efficace utilisée dans le traitement du VIH appartenait à la classe des inhibiteurs de protéase
- ☐ B. Les antirétroviraux à longue durée d'action seront sous forme orale ou injectable
- ☐ C. Le patient de Berlin a pu être guéri du VIH grâce à la stratégie du shock and kill
- ☐ D. Les antirétroviraux n'ont, à l'heure actuelle, pas démontré leur efficacité contre le SARS-CoV-2

Psychiatrie

(voir article p. 85)

15. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Chez l'adulte, les consultations psychiatriques en visioconférence:

- ☐ A. Ne permettent pas de maintenir l'alliance thérapeutique
- ☐ B. Ne sont pas recommandées du fait de limitations technologiques
- ☐ C. Sont le plus souvent refusées par les patients
- ☐ D. Ne compromettent pas l'alliance thérapeutique

Réponses correctes: 13C, 14CDE, 15D, 16AC, 17BD

Trop de sucre, quelles conséquences?

Les conséquences sur l'organisme d'une consommation excessive de sucre peuvent être redoutables, et ce à plusieurs niveaux.

1 Troubles neurologiques

Troubles de la mémoire et des capacités d'apprentissage, stress et/ou déprime, irritabilité. Lien probable avec le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, ou encore aggravation de la maladie d'Alzheimer.

2 Maladies cardiovasculaires et hépatiques

L'excès de sucre augmente le risque de maladies cardiovasculaires et de réactions inflammatoires (maladie du foie gras ou stéatose hépatique non alcoolique liée à une augmentation du risque de cancer).

3 Diabète

L'augmentation des quantités de sucre dans le sang peut être associée à l'épuisement des cellules productrices d'insuline.

4 Obésité

Les calories en excès sont stockées sous forme de graisses; si l'exercice ne compense pas l'apport, le poids augmente. Mais plus que l'indice de masse corporelle, c'est le rapport taille-hanche qui doit être surveillé.

5%

C'est la part de sucre ajouté qu'il est recommandé de ne pas dépasser dans les apports énergétiques journaliers. Soit environ 25 grammes ou 6 cuillères à café.

(OMS)

TESTEZ-VOUS

Et vous, où en êtes-vous avec le sucre?

1. Ressentez-vous le besoin d'ingérer des aliments sucrés?	Oui	Non
2. Si vous n'avez pas d'aliments ou de boissons sucrés à disposition, développez-vous des symptômes de manque (frustration, irritabilité, obsession, baisse de concentration, symptômes physiques comme des nausées, des palpitations, etc.)?	Oui	Non
3. Ingérez-vous des aliments sucrés en quantités importantes (boissons sucrées, desserts, glaces ou sucreries...) et sur de longues périodes?	Oui	Non
4. L'envie de manger du sucré occupe-t-elle souvent votre esprit?	Oui	Non
5. Votre attirance pour le sucre vous a-t-elle conduit à vouloir vous en passer, sans toutefois y parvenir?	Oui	Non
6. Avez-vous essayé, plus que raisonnablement, de vous procurer des aliments sucrés (achat en grande quantité, détour ou recherche de la substance quand les magasins sont fermés)?	Oui	Non

Résultat:

Si vous avez répondu «oui» à plus d'une question, votre consommation de sucre est probablement problématique. Dans ce cas, il est recommandé de faire le point avec un spécialiste (diététicien, nutritionniste, par exemple).

PEUT-ON ÊTRE ADDICT AU SUCRE?

De nombreux travaux montrent un lien entre prise de sucre régulière et sécrétion de dopamine, signal de «récompense» et de motivation dans le cerveau. Une perturbation de ce signal est associée au risque de perdre le contrôle sur sa consommation. On ressent alors une irrésistible attirance pour le sucre, comme cela s'observe pour l'alcool, le tabac ou des drogues illégales.

planète
santé

Expert : Dr Benjamin Boutrel, Responsable de l'Unité de recherche sur la neurobiologie des troubles addictifs et alimentaires du Centre de neurosciences psychiatriques du Centre hospitalier universitaires vaudois (CHUV).

LU POUR VOUS Traiter les appendicites simples par antibiothérapie: va-t-on finalement oser le faire?

En 2018, un article paru dans le *JAMA* (Salminen P, et al.) proposait l'antibiothérapie (ABttt) comme alternative à la chirurgie; mais avec exclusion d'importants sous-groupes de patients, notamment ceux présentant un appendicolithe, pour lesquels il existe un sur-risque de complications. L'engorgement actuel des systèmes de santé liés à l'épidémie du Covid-19 a conduit l'American College of Surgeon à reconsidérer l'intérêt de l'ABttt. Dans un essai randomisé, le collectif CODA (*Comparison of Outcomes of Antibiotic Drugs and Appendectomy*), mené par le chirurgien David Flum et ses collègues de l'Université de Washington à Seattle, a effectué une évaluation de la non-infériorité de l'ABttt de 10 jours par rapport à

l'appendicectomie. L'étude incluait 1552 patients atteints d'appendicite, parmi lesquels 414 présentaient un appendicolithe, pris en charge dans 25 centres universitaires américains. L'ABttt s'est montrée non inférieure à l'appendicectomie selon le critère d'évaluation principal d'état de santé à 30 jours (mesuré par le questionnaire EQ-5D); mais dans le groupe ABttt, 29% des patients ont finalement été opérés dans les 90 jours (critère secondaire), parmi lesquels 41% de ceux qui présentaient un appendicolithe et 25% de ceux qui présentaient une appendicite simple. Les complications à 90 jours étaient plus présentes dans le groupe ABttt (8,1% vs 3,5%), ce qui s'explique par le niveau de complications

plus important chez le groupe atteint d'appendicolithe (20,2% vs 3,6% dans le groupe chirurgie). Dans le sous-groupe sans appendicolithe, les complications n'étaient pas plus fréquentes avec l'ABttt. Le taux d'effets secondaires importants n'était statistiquement pas significatif (4% groupe ABttt vs 3% groupe chirurgie). Dans le groupe ABttt, 3 patients sur 10 ont dû être opérés dans les 90 jours et le nombre de consultations aux urgences et d'hospitalisations ultérieures était plus élevé (9% vs 4%); toutefois 7 patients sur 10 ont pu éviter la chirurgie et ont été absents de leur travail significativement moins longtemps (5,26 jours vs 8,73 jours).

Commentaire: Nous pourrions donc commencer à traiter les

appendicites simples par antibiothérapie en restant prudent en cas de présence d'un appendicolithe. Cependant, plusieurs limites de l'essai CODA sont relevées, notamment le suivi court de 90 jours qui sous-estime les récurrences et complications à plus long terme. Affaire à suivre...

Dre Silva Auer

Unisanté, Lausanne

Coordination: Dr Jean Perdrix,

Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

Flum DR, et al. The CODA Collaborative, A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *N Engl J Med* 2020;383:1907-19.

CARTE BLANCHE

LE RESSENTIMENT GANGRÈNE-T-IL LA RELATION SOIGNANT-SOIGNÉ?



Béatrice Schaad

Cheffe du Service de communication
Direction générale
Bureau BU21/03/282
Rue du Bugnon 21, 1011 Lausanne
beatrice.schaad@chuv.ch

Les complotistes et autres haters qui se répandent sur les réseaux sociaux interrogent les motivations sourdes et supposément mijotées par des forces floues que dissimulerait le Covid-19. La philosophe et psychanalyste française Cynthia Fleury, qui travaille de longue date sur les pathologies de la démocratie, analyse dans son dernier ouvrage¹ le ressentiment dont elle soupçonne qu'il puisse menacer l'État de droit. Pour elle, «cette pulsion qui ne

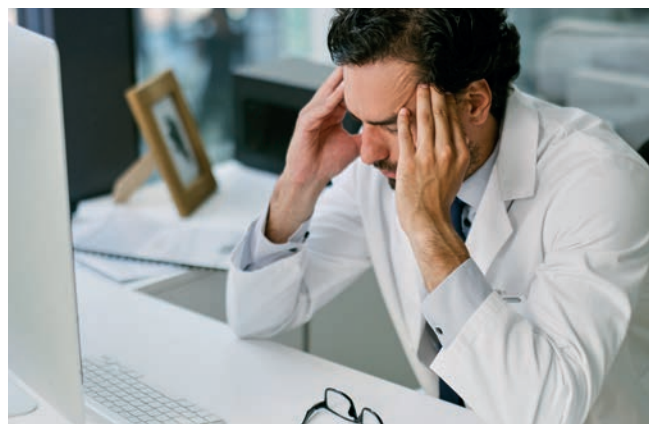
débouche sur aucun projet politique ni sur aucun acte démocratique n'est qu'un auto-empoisonnement de l'individu mais aussi de la société toute entière».

Si cette émotion paraît aujourd'hui caractériser notre actualité, Dolores Martin Moruno, historienne de la médecine à l'Université de Genève, rappelle qu'il fut un temps où le ressentiment n'existait pas, notamment parce que le rapport à l'État social était radicalement autre.² Ainsi, elle décrit la Révolution française comme une «force gravitationnelle», où le ressentiment naît simultanément à la méritocratie, devenue le facteur structurant de la société.

Pourquoi le ressentiment a-t-il donc à ce point enflé aujourd'hui? Pourquoi la confrontation avec ce que Cynthia Fleury nomme «la rumination victimaire» est-elle si présente? Pour la philosophe, «la période actuelle porte en elle les condi-

tions objectives du renforcement de cette pulsion par une marchandisation de la société, qui donne un sentiment de réduction, de chosification de l'individu». Dans ce contexte, celui qui éprouve du ressentiment «se sent agi et non plus acteur». Il est en position victimaire, posture que seule la colère semble pouvoir apaiser. Cette rancœur et cette défiance populaire se sont abattues sur

différentes cibles. Un sondage réalisé auprès de 5000 personnes en France (DATACOVID avec Ipsos) relayé par le *Quotidien du médecin* montre que sur une échelle de confiance de 0 à 10, les médias obtiennent désormais 4, les institutions publiques de santé 5,7, les chercheurs et les scientifiques 6,8 et que les soignants décrochent le score le plus haut avec 7,3. Cette relation sujette à des



© istockphoto/Charday Penn

plaintes nombreuses et répétées en milieu hospitalier avant la pandémie, échapperait donc mieux que les autres à la colère et la méfiance. Un éditorial publié dans l'*American Journal of the Medical Sciences* note qu'en Chine, avant le Covid-19 en 2018, 66% des médecins avaient connu un conflit avec leurs patients et 33% avaient vécu des actes de violence (99 attaqués par des armes et 24 assassinés sur une période de 10 ans). Déchainements majoritairement volatilisés depuis la pandémie. Si la crise sanitaire semble avoir érodé la confiance à l'égard du discours scientifique, lui-même assimilé au politique, voire aux médias, qu'est-ce qui explique que la relation soignants-soignés

soit largement épargnée? C'est un peu comme si elle se situait au cœur du cyclone, comme un intangible: portée certes mais pas modifiée par les louanges du printemps, et fidèle à elle-même depuis que les applaudissements se sont tus cet automne. Est-ce dû à la visibilité plus marquée donnée pendant la pandémie à ce qu'est aussi la médecine, non pas la médecine toute puissante trop souvent survendue par des services marketing chevronnés, mais une médecine qui se confronte à l'incertitude, au doute, une médecine parfois impuissante? La médecine face au Covid-19 est apparue dans sa réalité plus crue, et donc dans ce qu'assu-

ment au quotidien les soignants, ce fameux triage agité comme un spectre alors que tous les jours, dans les soins intensifs, Covid-19 ou non, les professionnels doivent faire des choix. Enfin, il y a eu sans doute aussi prise de conscience de l'exposition des soignants au risque, en l'occurrence de celui du virus, mais plus largement de la charge émotionnelle qui est la leur. Aiguë en période de pandémie, omniprésente en temps hors Covid. Tout se passe donc comme si, à la faveur de cette crise, la lumière s'était portée sur ce que la médecine comporte de plus essentiel mais qui avait pourtant disparu des radars. Enfin, est réapparu aussi dans le discours

général le rôle de l'individu, sa possible influence sur les courbes de contamination et de mortalité, en un mot comme en mille la possibilité pour chacun d'être acteur dans un système de santé publique. Détenir un rôle, ne pas être remplaçable, pour reprendre un autre titre de Cynthia Fleury, est sans doute le meilleur antidote au ressentiment.

- 1 Fleury C. Ci-gît l'amer: guérir du ressentiment. Paris : Gallimard, 2020.
- 2 Fantini B, Martin Moruno D, Moscoso J. On Resentment. Past and present. Newcastle upon Tyne: Cambridge Scholars Publishing, 2013.

COVIDWATCH

Efficacité et sécurité des vaccins BioNTech/Pfizer et Moderna

Le 31 décembre, le *New England Journal of Medicine* a mis en ligne l'étude de phase 3 du vaccin à mRNA de Moderna (mRNA-1273). C'est l'occasion de revoir les publications très parallèles des vaccins BioNTech/Pfizer (BNT162b2, papier mis en ligne le 10 décembre dernier) et Moderna. À noter que les données complètes de ces études sont accessibles au public (www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar). Après démonstration de l'immunogénicité et de l'efficacité de ces vaccins dans des modèles animaux et de leur immunogénicité et sécurité dans des études de phase 1 et 2, les études de phase 3 ont été organisées au printemps et débutées l'été dernier, juste à temps pour profiter de l'arrivée de la seconde vague permettant d'obtenir des résultats significatifs plus rapidement. C'est ainsi que les études BioNTech/Pfizer et Moderna randomisent respectivement 43548 adultes de plus de 16 ans, sans histoire de Covid-19, à recevoir 2 x 30 µg de BNT162b2 ou de placebo à 21 jours de distance, et 30420 adultes de plus de 18 ans sans histoire de Covid-19 à recevoir 2 x 100 µg de mRNA-1273 à 28 jours de distance. Le profil de sécurité des deux vaccins est quasiment

semblable: 80% de réactions locales (essentiellement douleurs faibles à modérées) et des symptômes systémiques environ deux fois plus fréquents qu'après placebo. Les effets adverses sont plus marqués après la deuxième injection. Concernant l'endpoint primaire: le vaccin BioNTech/Pfizer, 8 cas de Covid-19 débutant au moins 7 jours après la seconde dose ont été observés chez les vaccinés vs 162 parmi les récipiendaires de placebo. Cette répartition des cas correspond à une efficacité vaccinale de 95% (intervalle de confiance à 95%: 90,3 à 97,6). Concernant le vaccin Moderna: 11 cas de COVID-19 ont été observés parmi les vaccinés vs 185 dans le groupe placebo, correspondant à une efficacité de 94,1% (IC 95%: 89,3 à 96,8%). Parmi les analyses d'endpoint secondaires, mentionnons dans l'étude BioNTech/Pfizer un seul Covid-19 sévère dans le groupe vacciné versus 7 dans le groupe placebo, et dans l'étude Moderna 0 dans le groupe vacciné versus 30 dans le groupe placebo: ces résultats excluent le risque de «enhanced respiratory disease» dont on craignait qu'il puisse être lié à certains vaccins. Des sous-analyses révèlent une

efficacité comparable parmi les groupes à risque de Covid-19 sévères inclus dans l'étude (> 65 ans, et différentes comorbidités), quoiqu'évidemment avec un pouvoir statistique plus faible au prorata de la taille des sous-groupes. À remarquer, dans les figures 3 des deux papiers, les courbes d'incidence cumulative de Covid-19 chez les vaccinés et leurs contrôles, qui divergent 10 à 15 jours après la première dose de vaccin, montrant qu'une protection débute à un moment où les taux d'anticorps neutralisants sont très faibles! Parmi les critères d'exclusion des deux études: immunosuppression (en dehors de VIH à un stade non avancé), et réactions allergiques de type I. Il n'est donc pas étonnant de n'avoir pas détecté d'effets adverses de ce type dans le cadre de l'étude, alors que le suivi postmarketing en détecte, d'ailleurs probablement plutôt lié au polyéthylène glycol de l'excipient. L'apparition d'autres effets adverses rares doit d'ailleurs être suivie, comme le léger excès de paralysie faciale essentielle chez les vaccinés dans les deux études! Le follow-up lors de cette première analyse est limité à peu de mois, le nombre prédéterminé d'endpoint primaires ayant été atteint très

rapidement durant le déferlement de la seconde vague. Il reste donc des questions critiques en termes de durée de la protection, et aussi de corrélats de laboratoires (taux d'anticorps neutralisants, réponses cellulaires?) de cette protection. **Commentaire:** Ces deux études montrent des profils d'efficacité et de sécurité identiques. Elles permettent de calculer, même si des effets adverses rares devaient encore être identifiés, un rapport risque/bénéfice extrêmement favorable, à tout le moins pour tous les individus à risque. En l'absence de données sur l'effet du vaccin sur la transmission (même si les données expérimentales animales laissent prévoir une très forte réduction du risque), il est plus difficile d'évaluer le rapport risque/bénéfice chez les jeunes en bonne santé.

Pascal Meylan
Professeur honoraire
Faculté de biologie et de médecine
Université de Lausanne
1015 Lausanne
pascal.meylan@unil.ch

Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA and mRNA-1273 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389 ; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

Le bout du tunnel, ce désir

Si l'on veut s'occuper – puisque manger dehors, voyager, se sentir vivre, sur-vivre (ou s'amuser) devant des spectacles est devenu impossible – le mieux est d'apprendre à surfer avec élégance sur l'incertain. Même si, c'est vrai, malades et sinistrés économiques n'ont pas cette distraction: ils surnagent tant bien que mal, s'accrochant, avec leurs existences fragilisées, aux bouées de la solidarité. Pour les politiciens, c'est encore autre chose. La plupart prennent un air sérieux, font semblant de se fixer des objectifs. La réalité, c'est qu'ils tentent simplement de garder le pays à flot, malgré un monde qui s'effiloche. Pour affronter les opinions changeantes et le kaléidoscope des croyances du public, ils organisent des conférences de presse, rites où le présent qui détermine le futur est mis en chiffres (nombre de cas, de morts, de doses de vaccins injectées, etc.). Mais les chiffres ne sont que la traduction désincarnée et rassurante de l'incertitude et du drame. Ces conférences, ce sont les spectacles vivants (bien que tristounets) qui restent alors que les autres sont interdits: les mots swinguent, le langage est ambigu, d'un côté des promesses, de l'autre «du sang et des larmes».

Heureusement, nous assure-t-on, tout cela aura un dénouement, le spectacle quittera les conférences de presse pour revenir dans les salles. Scientifiques et politiciens annoncent, reprenant en cœur la même métaphore, qu'on commence à voir «la lumière au bout du tunnel». Mais quelle lumière? Celle qui résultera de la campagne de vaccination? Certes, vacciner au plus vite la population, le faire de manière éthique, et en gardant, voire en créant un climat de confiance, est crucial. Mais de cette pandémie, aucun pays ne se sortira seul, ni économiquement ni sanitaire. Si le virus traîne dans des centaines de millions de corps dans le monde entier, des variants, potentiellement plus dangereux, vont se multiplier. Qu'elle le veuille ou non, l'humanité appartient à une communauté biologique.

En ce début 2021, difficile d'estimer à quel endroit du tunnel nous nous trouvons. Proches de la lumière, vraiment? Et cette lumière, sera-t-elle celle du jour d'avant? Ou la clarté qu'on devine n'est-elle qu'une illusion, le chemin étant à son début plutôt qu'à sa fin, et l'humanité engagée dans un tunnel d'un nouveau type? Dans les profondeurs du futur, peut-être faudra-t-il se contenter de lumière artificielle.

D'autant qu'en ce début 2021 une autre pandémie, une forme infectieuse d'obscurité politique, menace tous les pays. Celle du faux, de la post-vérité qui devient prétotalitaire, de l'extrémisme haineux qui sort des réseaux sociaux pour entrer dans des corps de milliers d'individus. Celle des manifestants du Capitole de Washington, et de la dangereuse vacuité de leurs slogans complotistes et racistes. À travers eux, le grand-guignolesque du trumpisme s'est soudain dévoilé sous forme de déguisements, de peintures faciales, de peaux de bison et de coiffe à cornes. Ce n'étaient pas des révolutionnaires qui venaient demander plus de justice, mais des petits clones de leur idole, dont le ridicule et le bouffon donnaient à voir l'idéologie, portant des t-shirt «guns and god», brandissant des drapeaux confédérés (symboles esclavagistes) ou exhibant des tatouages QAnon. La soupe populaire de l'orgueil, du ressentiment et de la prétention, mélange de suprématisme blanc et d'affirmations néonazies disneylandisées.

Qu'ainsi mis à nu, le trumpisme soit pathétiquement tragicomique ne dispense pas de désigner ses causes. Les multiples lâchetés, ces dernières années, du Parti républicain et de la classe politique américaine, d'abord. Plus largement, l'accumulation de flatteries et fausses promesses, dont aucun parti (dans aucun pays), n'est indemne. C'est certes avec un aplomb jamais vu en démocratie que le trumpisme a manipulé les émotions, les instincts et les dénis de réalité. Mais tout cela n'a été possible que parce qu'existe un profond malaise dans la population, ou plutôt une frustration, celle d'être gouvernée par des «élites» qui partout, avec cynisme ou condescendance, imposent leurs propres intérêts. Sans compter ce phénomène, d'une ampleur inédite: l'appauvrissement croissant des pauvres et des classes moyennes face à l'enrichissement ultrarapide des ultrariches.

Le populisme est le symptôme d'un vrai problème. Nous n'avons pas d'autre choix que de le prendre au sérieux. Sans être dupes, bien sûr. En sachant qu'il n'est en rien un projet démocratique. Avec son idolâtrie sans réserve du chef, il forme un système sectaire. Mais pour ceux qui y adhèrent, il représente la liberté, une promesse de renouveau, un idéal, avec sa propre cohérence. Enfermés dans des bulles de croyances magiques et d'attitudes identitaires, ils s'imaginent libres et omniscients. Le totalitarisme moderne ressemble en bien des points à celui du 20^e siècle, avec sa folie auto-centrée, ses machinations perverses et sa banalisation de la violence. Sauf que s'y ajoute un danger particulier à notre époque: le déni

des lois contraignantes de la nature, au moment où certaines (pandémique, climatique, par exemple) s'installent au cœur de l'actualité.

Le futur est incertain mais il a en héritage de gigantesques problèmes environnementaux et une profonde révolution technologique. Ou encore la circulation accélérée et la désintermédiation des informations. Avec, en conséquence, la construction de nouvelles et étranges convictions. En 2021, la science comme pratique – et surtout comme savoir – dérange. Même dans les pays développés, sa contestation s'intensifie, les opinions priment sur les faits. Et puis, ici et là, surgissent – sortes de sous-produits populistes – des marchands de certitudes, des gourous ou des «illuminés» qui prétendent que l'incertain est certain, que le noir est blanc, ou vice-versa. Quantité ont émergé à l'occasion de la pandémie. Ils sont sûrs du présent et affirment leur clairvoyance vis-à-vis du futur. Partout, dans les médias, depuis février dernier. On les a entendus affirmer que la pandémie était finie. Ne rendant jamais de comptes, ils égrenent maintenant un chapelet de stupidités prophétiques à propos des vaccins.

Il est temps de prendre la mesure de tout cela. Nous devons repenser ce qu'est le débat public, ce que nous entendons par liberté d'expression, jusqu'où les Big Data et leurs réseaux sociaux doivent être laissés à leur pseudo-neutralité. Mais aux populismes et aux gourous qui gravitent autour, nous ne répondrons qu'en ouvrant des perspectives, en sortant la politique du sentiment d'impuissance.

Regardant l'avenir, il n'existe que de l'incertain, mais il peut s'y ajouter des désirs. Sur les projets, ils exercent une pression auto-réalisatrice et sur les dystopies, ils ont des propriétés auto-invalidantes. Parmi les scientifiques se trouvent des collapsologues. Ils ont raison. Mais où se trouve, chez eux, la part active du désir? D'autres sont transhumanistes. Mais où s'exprime le désir de désirer non pas la fin, mais l'inconnu? Il faut se réconcilier avec l'espoir. Tout n'est pas joué.

Le futur est en grande partie déterminé par les réalités actuelles – ce tunnel dans lequel nous nous trouvons et dont nous ne savons pas grand-chose – mais dépend aussi de ce que nous en attendons. Nous devons le penser, le souhaiter, c'est-à-dire apprendre non seulement à nous remettre à désirer, mais à désirer autrement, plus large, plus humain, plus spirituel, plus poétique.

Bertrand Kiefer