

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

27 janvier 2021

723

NOUVEAUTÉS EN MÉDECINE 2020

ACADÉMISATION DE LA MÉDECINE COMPLÉMENTAIRE ET INTÉGRATIVE

Médecine intégrative | Cardiologie

Chirurgie | Dermatologie | Diabétologie

Hypertension artérielle | Neurologie

Oncologie | Ophtalmologie

Pneumologie | Rhumatologie

Burnout: repérage et prise en charge
des patients

Aptitude cognitive à la conduite
automobile: expérience du Centre
Leenards de la Mémoire

Dossier électronique du patient:
coffre-fort, poubelle à pdf, ou
partenariat innovant?

Volume 17, 161-236
ISSN 1660-9379

M. H.
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



Tirosint® Solution

Liquide et sans barrières.



Boire au lieu de déglutir.

www.thyroid-ibsa.swiss



Pour le traitement de l'hypothyroïdie.

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

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

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

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

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



Caring Innovation

ÉDITORIAL

- 163 Académisation de la médecine complémentaire et intégrative: une nécessité à plusieurs niveaux. *P.-Y. Rodondi et C. Berna*

NOUVEAUTÉS EN MÉDECINE 2020

- 168 Littérature scientifique concernant la médecine intégrative en 2020. *C. Berna, J. Dubois, N. Zurron, I. Rrustemi, A. Fernandez, A. Bourqui, E. Lüthi et P.-Y. Rodondi*
- 172 Cardiologie. *N. Kilani, C. Haddad, H. Lu, F. Ghanbari, G. Domenichini, A.-G. Pavon, G. Tzimas, S. Fournier, R. Hullin, P. Pascale, E. Eeckhout, J. Schwitter, É. Pruvot, J. Bouchardy, P. Monney, O. Muller et T. Rutz*
- 181 Chirurgie. *D. Roulin et N. Demartines*
- 184 Dermatologie. Passage de la dermatite atopique au psoriasis – et retour. *W.-H. Boehncke, R. Stalder et N. C. Brembilla*
- 188 Diabétologie. *K. Gariani et F. R. Jornayvaz*

- 192 Hypertension artérielle. *M. Berney, G. Wuerzner, B. Ponte et A. Pechère-Bertschi*
- 196 Neurologie. *A. Anichini, P. Salvioni Chiabotti, J. Bally, M. Castro Jimenez, J.-F. Démonet, G. Di Virgilio, L. Hirt, A. Hottinger, T. Kuntzer, P. Michel, J. Novy, C. Pot Kreis, A. O. Rossetti, O. Rouaud, M. Théaudin et R. Du Pasquier*
- 201 Oncologie. *G. Dei Tos, I. Galli Vareia, A. Huber, B. Wolf, A. Diciolla, R. G. Herrera Gomez, D. Wagner, A. Digkila, H. Bouchaab, V. Cristina, A. Stravodimou, K. Zaman, A. Sarivalasis, D. Berthold, S. Peters, C. Perrinjaquet, J. Kloepper et J. Jankovic*
- 206 Ophtalmologie. Manifestations du Covid-19. *F. Hoogewoud, T. J. Wolfensberger et Y. Guex-Crosier*
- 209 Pneumologie. *A. Schmit, I. Guerreiro, J. Plojoux, J.-P. Janssens et D. Adler*
- 214 Actualité en rhumatologie 2020: l'accent a été mis sur le Covid-19. *T. Hügle*
- 166 Résumés des articles
- 219 QCM d'autoévaluation

(suite du sommaire page 162)

ENQUÊTE

- 221 Repérage et prise en charge des patients en burnout par les médecins d'Unisanté.
A. Nguyen Huynh, A. Béguelin, P. Krief, R. Marion-Veyron, Z. Mediouni, F. Regamey, P. Staeger et I. Guseva Canu

NEUROLOGIE

- 225 Aptitude cognitive à la conduite automobile: retour d'expérience du Centre Leenaards de la Mémoire. *S. Carlier, J.-F. Demonet et O. Rouaud*

SANTÉ PUBLIQUE

- 230 Dossier électronique du patient: coffre-fort, poubelle à PDF, ou projet collectif de santé publique? *G. Barazzetti, B. Bugnon, C. von Plessen, T. Bischoff et A. Kaufmann*

ACTUALITÉ

- 234 **Lu pour vous.** Risque de réinfection à SARS-CoV-2 chez les personnes IgG anti-spike et/ou antinucléocapside positives. *A. Béguelin*
- 234 **Carte blanche.** Anesthésie générale chez les personnes en situation de handicap mental. *A. Perret Morisoli*

POLITIQUE DE SANTÉ

- 235 Pandémie: les lacunes numériques de la Suisse

BLOC NOTES

- 236 Le spectacle vaccinal. *B. Kiefer*

Impressum

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

ÉDITION

Médecine et Hygiène,
société coopérative;
www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration:
Dr Bertrand Kiefer
Directeur: Michael Balavoine
Directrice adjointe: Marion Favier

RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints:
Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Secrétaires de rédaction:
Chantal Lavanchy (resp.),

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

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

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



**PIERRE-YVES
RODONDI**

Institut de médecine
de famille, Faculté
des sciences et de
médecine
Université de
Fribourg

CHANTAL BERNA

Centre de médecine
intégrative et
complémentaire et
Centre d'antalgie
CHUV, Université de
Lausanne

Académisation de la médecine complémentaire et intégrative: une nécessité à plusieurs niveaux

Pr PIERRE-YVES RODONDI et Pr CHANTAL BERNA

La valériane est-elle contre-indiquée avec un traitement de chimiothérapie? Que proposer à une patiente avec un cancer du sein sous traitement hormonal dont les bouffées de chaleur n'ont pas répondu aux traitements conventionnels? Quelle phytothérapie doit être interrompue avant une opération pour diminuer le risque de saignement?

Les médecins suisses sont-ils équipé-e-s pour répondre à ces questions? Plutôt non, malheureusement.¹ Et pourtant, des réponses sont disponibles. En effet, ces vingt dernières années, notamment grâce à des programmes de recherche soutenus par le National Center for Complementary and Integrative Health des National Institutes of Health américains, un large champ d'investigation des médecines complémentaires s'est ouvert dans différentes institutions académiques, axé tant sur des mécanismes d'action, que sur l'efficacité clinique, les aspects éthiques, épidémiologiques ou encore économiques. Ainsi, il apparaît que certaines thérapies complémentaires peuvent diminuer les coûts de la prise en charge en milieu hospitalier.² De plus, de nombreuses études solides publiées dans des journaux respectés examinent et valident à présent des médecines complémentaires pour des indications spécifiques et des méta-analyses appuient ces résultats, comme par exemple pour l'impact du Tai Chi sur la qualité de vie des patient-e-s souffrant de fibromyalgie.^{3,4}

En Suisse romande, les Universités de Lausanne et Fribourg développent une médecine complémentaire académique avec une mission de

recherche et d'enseignement pour combler le manque de connaissances constaté dans nos rangs. Ceci répond à la demande d'un enseignement des enjeux centraux de la médecine complémentaire (indications, contre-indications, intégration des souhaits des patient-e-s) de la nouvelle loi fédérale sur les professions médicales universitaires, tel qu'intégré dans les objectifs d'apprentissage (PROFILES) des étudiant-e-s en médecine suisses.

En prégradué, un enjeu central est d'éviter que la médecine complémentaire soit enseignée comme une entité à part – ou pire encore en opposition – du reste de la médecine. Il s'agit donc d'enseigner la médecine intégrative,

telle que prônée dans plus de 70 centres académiques aux États-Unis. Cette intégration se décline sous différents angles en relation avec des questions cliniques. Par exemple, à Lausanne, l'enseignement sur la prise en charge de la douleur est décliné sous plusieurs angles, de la question du vécu des patient-e-s souffrant de douleurs chroniques, à l'effet placebo en passant par la combi-

naison d'approches médicamenteuses et non médicamenteuses. À Fribourg, avec un enseignement intégré à celui de la médecine de famille, des cours conjoints de pédiatrie, gynécologie et gériatrie permettent d'aborder la prise en charge intégrative de différents problèmes de santé, comme la fatigue, l'endométriose ou la prévention des chutes chez la personne âgée. Ces enseignements sont réalisés avec des thérapeutes expérimenté-e-s issu-e-s tant du contexte hospitalier qu'ambulatoire. Enfin, un débat au-delà de la question de l'évidence scientifique est nécessaire,

**CERTAINES
THÉRAPIES
COMPLÉMEN-
TAIRES PEUVENT
DIMINUER LES
COÛTS DE LA
PRISE EN CHARGE
EN MILIEU
HOSPITALIER**

Bibliographie

1

Aveni E, Bauer B, Ramelet AS, et al. Healthcare professionals' sources of knowledge of complementary medicine in an academic center. *PLoS One* 2017;12:e0184979. doi:10.1371/journal.pone.0184979.

2

Dusek JA, Griffin KH, Finch MD, Rivard RL, Watson D. Cost savings from reducing pain through the delivery of integrative medicine program to hospitalized patients. *J Altern Complement Med* 2018;24:557-63. doi:10.1089/acm.2017.0203.

3

Wang C, Schmid CH, Rones R, et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med* 2010;363:743-54. doi:10.1056/NEJMoa0912611.

4

Cheng CA, Chiu YW, Wu D, et al. Effectiveness of Tai Chi on fibromyalgia patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019;46:1-8. doi:10.1016/j.ctim.2019.07.007.

Bibliographie

5

— Cramer H, Lauche R, Klose P, et al. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(1):CD010802. doi:10.1002/14651858.CD010802.pub2.

6

— Lesser GJ, Case D, Stark N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral coenzyme Q10 to relieve self-reported treatment-related fatigue in newly diagnosed patients with breast cancer. *J Support Oncol* 2013;11:31-42.

7

— Wardle J, Frawley J, Steel A, Sullivan E. Complementary medicine and childhood immunisation: a critical review. *Vaccine* 2016;34:4484-500. doi:10.1016/j.vaccine.2016.07.026.

soulevant les croyances, les attentes, la relation de confiance, ainsi que des questions socio-économiques et politiques, pour développer l'esprit critique et une vision plus globale. Grâce à ce cursus, les futur-e-s médecins auront non seulement une discussion ouverte avec leurs patient-e-s quant aux différentes options thérapeutiques, mais seront aussi équipé-e-s et prêt-e-s au dialogue avec les autres professionnel-le-s de la santé, notamment les quelque 30 000 thérapeutes en médecines complémentaires en Suisse. Par exemple, la jeune médecin qui voit une patiente avec un cancer du sein se plaignant de fatigue se basera sur une revue *Cochrane* et l'orientera vers une médecine complémentaire qui a fait ses preuves, par exemple le yoga.⁵ Elle saura aussi discuter le coût-bénéfice de la coenzyme Q10 (absence de bénéfice démontré), dans le respect des croyances, valeurs et priorités de la patiente.⁶

L'utilité de ces compétences est particulièrement apparente à l'arrivée de vaccins contre le SARS-CoV-2. Un dialogue ouvert et dénué de préjugés avec l'ensemble des thérapeutes, y compris ceux-elles pratiquant une médecine complémentaire – souvent considéré-e-s à tort comme systématiquement opposé-e-s aux vaccinations –, est nécessaire afin d'accom-

pagner les patient-e-s dans des décisions difficiles, où croyances et pressions diverses se mélangent.⁷

L'enseignement postgradué est aussi essentiel. Nous avons tous appris notre métier dans des hôpitaux avec des exemples et contre-exemples qui ont marqué durablement notre pratique. Les médecins et infirmier-ière-s en formation exposé-e-s à une médecine intégrative, par exemple en antalgie et en oncologie au CHUV, ou en pédiatrie et en soins palliatifs à l'Hôpital cantonal de Fribourg, pourront ensuite proposer l'intégration de médecines complémentaires dans d'autres secteurs de nos institutions ou développer une telle pratique dans des centres régionaux ou en pratique privée.

Ainsi, l'hôpital formateur est loin d'être une tour d'ivoire conceptuelle et figée, il est un terrain actif et vivant, une source de renouveau et de développement, où des pratiques intégratives sont implémentées, étudiées et enseignées, en interaction étroite avec les médecins et autres thérapeutes installé-e-s.

**UN DIALOGUE
OUVERT ET SANS
PRÉJUGÉS EST
NÉCESSAIRE
POUR ACCOMPAGNER LES
PATIENTS DANS
DES DÉCISIONS
DIFFICILES**

Condrosulf®

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



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

www.condrosulf.swiss



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

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

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

Résumés

Rev Med Suisse 2021; 17:168-71

Littérature scientifique concernant la médecine intégrative en 2020

C Berna, J. Dubois, N. Zurrón, I. Rustemi, A. Fernandez, A. Bourqui, E. Lüthi et P.-Y. Rodondi

L'a recherche en médecine intégrative connaît un développement important depuis quelques années. Plusieurs études publiées en 2020 concernent la prise en charge de la douleur chronique. L'hypnose s'est montrée aussi efficace contre la douleur que la thérapie cognitivo-comportementale et l'éducation thérapeutique. Une étude sur les lombalgies chroniques a indiqué des dépenses de santé plus basses pour les patients recourant aux médecines complémentaires. Par ailleurs, l'hypothèse de super-répondeurs à un traitement d'acupuncture ne semble pas se confirmer. Le yoga pourrait être une approche utile dans la prévention des migraines. En ce qui concerne la prise en charge du Covid-19, l'ajout de la médecine traditionnelle chinoise pourrait diminuer certains symptômes et la durée des hospitalisations, bien que la qualité des données reste limitée.

Rev Med Suisse 2021; 17: 184-7

Dermatologie

Passage de la dermatite atopique au psoriasis – et retour

W.-H. Boehncke, R. Stalder et N. C. Brembilla

L'a dermatite atopique et le psoriasis sont deux maladies qui semblaient distinctes cliniquement et pathogéniquement. L'introduction de thérapies ciblées bloquant des étapes clés dans leurs voies pathogéniques respectives a permis d'améliorer considérablement leurs traitements. Cependant, il est important de noter que l'application d'une thérapie spécifique pour l'une de ces deux maladies peut occasionnellement déclencher le début de l'autre. Cette observation permet de mieux comprendre la pathophysiologie de ces deux maladies et a un impact direct sur leur prise en charge.

Rev Med Suisse 2021; 17: 172-80

Cardiologie

N. Kilani, C. Haddad, H. Lu, F. Ghanbari, G. Domenichini, A.-G. Pavon, G. Tzimas, S. Fournier, R. Hullin, P. Pascale, E. Eeckhout, J. Schwitzer, É. Pruvot, J. Bouchardy, P. Monney, O. Muller et T. Rutz

L'année 2020 a été marquée par la publication de nouvelles guidelines de la Société européenne de cardiologie dont le syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST, la fibrillation auriculaire et les cardiopathies congénitales à l'âge adulte. En interventionnel, POPular TAVI permet d'envisager la monothérapie antithrombotique après remplacement de la valve aortique par voie transcutanée. EMPEROR-Reduced confirme l'importance des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. En imagerie, l'IRM de stress s'impose comme examen de choix pour le dépistage de la maladie coronarienne avec un rapport coût-bénéfice favorable. Enfin, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ne semblent pas augmenter le risque d'une infection au Covid-19.

Rev Med Suisse 2021; 17: 188-91

Diabétologie

K. Gariani et F. R. Jornayvaz

L'a diabétologie est une discipline qui évolue rapidement, de nombreuses molécules apparaissent sur le marché, de même que de nouvelles recommandations qu'il est souvent difficile de suivre pour le médecin de premier recours. Les dernières recommandations, après les mesures du style de vie qu'il faut bien sûr privilégier avant toute approche médicamenteuse, sont d'initier un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 ou un agoniste du récepteur du Glucagon-Like Peptide-1 après la metformine, cette dernière restant le pilier pharmacologique du traitement du diabète de type 2. Au vu de la jungle thérapeutique actuelle dans le traitement du diabète de type 2, le but de ce bref article est d'aider le médecin de premier recours à s'y retrouver, en faisant le point sur les nouveautés 2020 dans le domaine du diabète.

Rev Med Suisse 2021; 17: 181-3

Chirurgie

D. Roulin et N. Demartines

L'a survenue de la pandémie de Covid-19 a eu un impact mondial prépondérant sur la société, avec des répercussions majeures sur l'activité chirurgicale. Au fur et à mesure de l'évolution de la pandémie, les ressources hospitalières disponibles pour effectuer les interventions chirurgicales ont été utilisées pour les patients atteints du Covid-19, avec une réduction de la capacité opératoire. L'impact s'est étendu de la chirurgie urgente à la chirurgie oncologique et les effets à long terme restent à établir. Des protocoles visant l'optimisation des soins, tels que la réhabilitation améliorée après chirurgie, permettent de pallier partiellement la réduction des ressources disponibles, afin d'améliorer les résultats de la chirurgie.

Rev Med Suisse 2021; 17: 192-5

Hypertension artérielle

M. Berney, G. Wuerzner, B. Ponte et A. Pechère-Bertschi

D'e nos jours, la moitié des sujets hypertendus traités n'atteint pas les cibles tensionnelles idéales. De nouvelles approches pourraient aider comme la création d'un réseau multidisciplinaire entre patient, médecin, pharmacien, avec les bénéfices d'une télésurveillance sur le contrôle tensionnel et sur les issues cardiovasculaires. Un abaissement tensionnel trop marqué après un AVC hémorragique, même en cas de valeurs supérieures à 220 mm Hg, est délétère. L'amélioration des techniques de dénervation rénale, avec l'élargissement de ses indications, va compléter l'arsenal de prise en charge. La femme enceinte hypertendue transmet les valeurs tensionnelles à sa descendance, menant à une prévention plus précoce. Enfin, la variabilité tensionnelle d'une visite médicale à l'autre grève passablement le risque cognitif et de démence des malades hypertendus.

Neurologie

A. Anichini, P. Salvioni Chiabotti, J. Bally, M. Castro Jimenez, J.-F. Démonet, G. Di Virgilio, L. Hirt, A. Hottinger, T. Kuntzer, P. Michel, J. Novy, C. Pot Kreis, A. O. Rossetti, O. Rouaud, M. Théaudin et R. Du Pasquier

L'année 2020 a vu d'importantes avancées dans le domaine des biomarqueurs sanguins pour le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études permettent de mieux définir la prise en charge de l'épilepsie chez la femme en âge de procréer et de l'état de mal épileptique. Les nouvelles recommandations suisses pour la prise en charge préhospitalière de l'AVC aigu sont en cours de publication, tout comme de nouvelles cibles pour leur prévention secondaire. De nombreuses avancées concernant la prise en charge des Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ont été publiées. Divers tableaux neurologiques (centraux et périphériques) liés à la pandémie de Covid-19 ont été décrits. Plusieurs études ont permis de confirmer l'efficacité des nouveaux traitements de la migraine (notamment anti-Calcitonin Gene-Related Peptide). Enfin, de nouvelles thérapies pharmacologiques sont disponibles pour la maladie de Parkinson.

Rev Med Suisse 2021; 17: 209-13

Pneumologie

A. Schmit, I. Guerreiro, J. Plojoux, J.-P. Janssens et D. Adler

Dans cette revue de la littérature médicale récente, nous avons identifié quatre sujets d'intérêts pour les lecteurs de la *Revue Médicale Suisse*. L'utilisation de médicaments antifibrotiques dans les maladies pulmonaires interstitielles sera bientôt étendue à un phénotype étiqueté «maladie pulmonaire interstitielle fibrosante progressive». Des recommandations consensuelles pour un algorithme de traitement dans la sarcoïdose pulmonaire ont été publiées. De nouvelles directives pour la ventilation non invasive dans la BPCO et le syndrome d'obésité-hypoventilation sont disponibles en Suisse et sont conformes aux recommandations internationales. De nouveaux traitements ciblant l'activité protéique CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sont disponibles et pourraient devenir une option thérapeutique pour 85% des patients atteints de mucoviscidose en Suisse.

Oncologie

G. Dei Tos, I. Galli Vareia, A. Huber, B. Wolf, A. Diciolla, R. G. Herrera Gomez, D. Wagner, A. Digkila, H. Bouchaab, V. Cristina, A. Stravodimou, K. Zaman, A. Sarivalasis, D. Berthold, S. Peters, C. Perrinjaquet, J. Kloepper et J. Jankovic

La pandémie de Covid-19 survenue début 2020 dans le monde entier aura bouleversé notre pratique quotidienne et nos habitudes. Heureusement, sur le plan thérapeutique, l'année 2020 apporte également son lot de nouvelles approches et combinaisons thérapeutiques ainsi que l'introduction de nouvelles molécules, permettant d'améliorer le pronostic vital et la qualité de vie de nos patients, dans de nombreux domaines. Cet article résume les dernières avancées et nouveautés oncologiques de l'année 2020 dans les domaines suivants: poumon, sein, sphère digestive, gynécologique, urologique et ORL.

Rev Med Suisse 2021; 17: 214-8

Actualité en rhumatologie 2020: l'accent a été mis sur le Covid-19

T. Hügle

De nouvelles possibilités de traitement sont apparues pour diverses indications rhumatologiques en 2020. Cependant, l'année a été marquée par la pandémie. Après une incertitude initiale, le traitement médicamenteux des affections rhumatologiques pendant la pandémie peut être considéré comme sûr. Le premier confinement, en particulier, a entraîné une augmentation de l'activité de la maladie par l'arrêt des médicaments et l'immobilisation des patients atteints d'affections rhumatologiques. Le SARS-CoV-2 peut déclencher des phénomènes auto-immuns, en particulier l'apparition d'anticorps antiphospholipides et des événements thromboemboliques secondaires. Il faut désormais voir quelles seront les conséquences à long terme. Il est cependant probable que les évolutions chroniques de type fibromyalgie au sens d'un syndrome post-Covid soient à l'avenir un sujet récurrent en rhumatologie.

Ophtalmologie

Manifestations du Covid-19

F. Hoogewoud, T. J. Wolfensberger et Y. Guex-Crosier

La manifestation oculaire la plus fréquente du SARS-CoV-2 est une conjonctivite. Elle est retrouvée dans 1 à 3% des cas et est généralement d'évolution bénigne. Dans le cas de conjonctivite mais aussi chez les patients asymptomatiques au niveau oculaire, le virus peut être retrouvé par PCR dans les larmes/le frottis conjonctival. Une transmission par la conjonctive reste toutefois incertaine. Par mesure de précaution, le port de lunettes de protection est recommandé. Les atteintes ophtalmologiques sévères de type thromboembolique peuvent être retrouvées dans le cadre de la coagulopathie liée au Covid-19. Dans ces cas, une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire. Des événements oculaires graves peuvent également être indirectement liés au Covid-19 chez les patients sous ventilation aux soins intensifs.

Littérature scientifique concernant la médecine intégrative en 2020

Pre CHANTAL BERNA^a, JULIE DUBOIS^b, Dre NOEMI ZURRON^a, Dre ILIRE RRUSTEMI^b, AURORE FERNANDEZ^a, ANGÉLIQUE BOURQUI^b, EMMANUELLE LÜTHI^b et Pr PIERRE-YVES RODONDI^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 168-71

La recherche en médecine intégrative connaît un développement important depuis quelques années. Plusieurs études publiées en 2020 concernent la prise en charge de la douleur chronique. L'hypnose s'est montrée aussi efficace contre la douleur que la thérapie cognitivo-comportementale et l'éducation thérapeutique. Une étude sur les lombalgies chroniques a indiqué des dépenses de santé plus basses pour les patients recourant aux médecines complémentaires. Par ailleurs, l'hypothèse de super-répondeurs à un traitement d'acupuncture ne semble pas se confirmer. Le yoga pourrait être une approche utile dans la prévention des migraines. En ce qui concerne la prise en charge du Covid-19, l'ajout de la médecine traditionnelle chinoise pourrait diminuer certains symptômes et la durée des hospitalisations, bien que la qualité des données reste limitée.

Scientific literature on integrative medicine in 2020

Scientific research in integrative medicine has undergone significant development in recent years. Several studies published in 2020 focus on the management of chronic pain. Hypnosis has been shown to be as effective in analgesia as cognitive-behavioral therapy and therapeutic education. A study on chronic low back pain showed lower health care costs for patients using complementary medicine. Furthermore, the hypothesis of super responders to acupuncture treatment does not seem to be confirmed. Yoga could be a useful approach in the prevention of migraines. With respect to the management of COVID-19, the addition of traditional Chinese medicine to conventional treatments could reduce a number of symptoms and the length of hospital stays, although the quality of data is limited.

INTRODUCTION

La recherche en médecine intégrative connaît un développement important, ce qui a motivé le Centre de médecine intégrative et complémentaire (CEMIC) du CHUV/Université de Lausanne (UNIL) et l'Institut de médecine de famille de l'université de Fribourg à sélectionner des articles publiés en 2020 dont les résultats présentent un large intérêt pour nos collègues.

Une grande partie de ces recherches traite de la prise en charge des douleurs chroniques. En effet, les traitements des douleurs chroniques ont en général des effets de taille modeste, dus, d'une part, à une efficacité propre limitée et, d'autre part,

à la variabilité de la réponse des patients. Dès lors, orienter chaque patient au mieux vers des prises en charge complémentaires validées et ouvrir de nouvelles perspectives comme l'utilisation du placebo ouvert sont des enjeux majeurs.¹ Par ailleurs, bien que la recherche sur la médecine traditionnelle chinoise (MTC) dans le contexte du Covid-19 soit encore limitée, il nous semblait important de présenter l'état des connaissances actuelles.

EFFETS À LONG TERME D'UNE PRISE EN CHARGE D'HYPNOSE POUR LA DOULEUR CHRONIQUE

L'hypnose clinique est une technique psychocorporelle efficace pour soutenir une meilleure gestion des douleurs chroniques.² Cependant, il manquait à ce jour d'études sur ses effets à long terme et des comparatifs à d'autres interventions.³

Un récent essai contrôlé a randomisé des personnes souffrant de douleurs chroniques (n = 173) dans 4 groupes thérapeutiques, avec un suivi à 12 mois.⁴ Elles bénéficiaient de 4 séances, soit d'hypnose antalgique, de thérapie cognitivo-comportementale (TCC), d'hypnose de réinterprétation de la douleur (incluant des éléments de TCC), ou d'éducation thérapeutique (groupe contrôle). Les patients ont tous présenté une réduction de la douleur maintenue à 12 mois avec des effets de taille moyenne à large, sans différences significatives entre les groupes. Dans le groupe d'hypnose de réinterprétation de la douleur, 39% des patients ont eu une réduction de ≥ 2 points sur 10 d'intensité de la douleur (15% dans celui d'éducation). Une réduction plus importante de l'interférence de la douleur avec la vie quotidienne a été constatée pour le groupe d'hypnose à but de réinterprétation de la douleur par rapport au groupe contrôle (critère secondaire). Les patients étaient plus satisfaits avec les interventions d'hypnose qu'avec la TCC et l'éducation. Une part de ces traitements repose probablement sur des aspects non spécifiques similaires incluant l'alliance thérapeutique, les attentes des patients et leur motivation, expliquant de faibles différences intergroupes. À noter des interventions plus brèves que les traitements psychologiques ou psychocorporels habituels (4 séances contre environ 8).

Cette étude soutient une approche même brève par hypnose spécifique antalgique/TCC, par TCC seule ou par une approche éducative (bien que moins appréciée) pour les patients souffrant de douleurs chroniques. Une telle efficacité sur 4 séances dépend d'une expertise combinée en hypnose et en antalgie ou médecine psychosomatique.

^aCentre de médecine intégrative et complémentaire et Centre d'antalgie, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bInstitut de médecine de famille, Faculté des sciences et de médecine, Université de Fribourg, 1700 Fribourg
chantal.berna-renella@chuv.ch | julie.dubois@unifr.ch
noemie.zurron@chuv.ch | ilire.rrustemi@unifr.ch
aurore.fernandez@chuv.ch | angelique.bourqui@unifr.ch
emmanuelle.luthi@unifr.ch | pierre-yves.rodondi@unifr.ch

LOMBALGIES CHRONIQUES: COÛTS INFÉRIEURS AVEC LA MÉDECINE COMPLÉMENTAIRE?

En Suisse, les coûts engendrés par les lombalgies ont été estimés à 6,1% du total des dépenses en santé.⁵ Aux États-Unis, une étude longitudinale a comparé les dépenses de santé des patients souffrant de lombalgies chroniques avec (≥ 3 visites à un thérapeute d'une approche donnée sur 12 mois) ou sans recours aux médecines complémentaires (MC).⁶ L'étude s'intéresse à la somme des dépenses de santé annuelles par personne (couvertes ou non par les assurances).

Globalement, les dépenses des patients qui ont fait appel à une MC étaient significativement plus basses que celles de ceux qui n'y avaient pas eu recours, en particulier pour les dépenses en soins ambulatoires et en médicaments. Néanmoins, bien que les deux groupes aient présenté une augmentation des coûts de prescription de médicaments entre 2013 et 2014, celle-ci s'est révélée plus rapide chez les personnes ayant eu recours aux MC (37 vs 16%). Par ailleurs, les coûts d'hospitalisation étaient en revanche plus élevés pour les patients utilisant les MC en 2013, mais pas en 2014. À noter que les personnes ayant eu recours à une MC étaient majoritairement des femmes (63,6 vs 52,9%) avec un haut niveau d'éducation (75,5 vs 47,6%).

Le recours à des médecines complémentaires peut être avantageux économiquement. Compte tenu de certaines différences entre les deux années étudiées, des études sur une plus longue période sont nécessaires pour clarifier ces résultats. Le coût plus faible en médicaments pourrait indiquer une utilisation moindre chez les utilisateurs de MC, ce qui est bienvenu compte tenu de leur efficacité limitée dans les lombalgies chroniques. À noter des différences démographiques importantes entre les personnes qui ont ou non recours aux MC, plusieurs facteurs entrent donc en jeu.

IDENTIFIER DES SUPER-RÉPONDEURS À L'ACUPUNCTURE?

L'acupuncture est un traitement non pharmacologique recommandé pour certaines affections douloureuses comme les céphalées.⁷ Il existerait un profil de patients répondant de manière exceptionnelle à l'acupuncture, motivant une recherche d'un critère pour les identifier.⁸

Ainsi, les chercheurs de l'Acupuncture Trialist Collaboration (ATC) ont réexaminé 39 études ($n = 20\,827$ patients) afin d'analyser la distribution des réponses à l'acupuncture. Une

population de «super-répondeurs» induirait une déviation vers la droite par rapport à une courbe de distribution normale.⁸ Les analyses ont révélé une absence de différence statistiquement significative entre les courbes de distribution des traitements d'acupuncture, d'acupuncture placebo et d'autres traitements contrôlés: toutes ayant une distribution normale. En d'autres termes, ils n'ont pas identifié une population de «super-répondeurs».

Néanmoins, la compréhension des mécanismes contribuant aux différences interindividuelles de réponse à l'acupuncture reste un enjeu important. Selon une étude récente d'imagerie fonctionnelle cérébrale, l'activité de réseaux distincts de connectivité fonctionnelle cérébrale à l'état de repos pourrait prédire le bénéfice antalgique de traitements d'acupuncture réels et d'acupuncture placebo dans un contexte de lombalgies chroniques.⁹ Ces réseaux de connectivité fonctionnelle, incluant des régions clés des circuits modulateurs descendant de la douleur et de récompense, seraient modifiés par un traitement d'acupuncture, et possiblement responsables de son efficacité.¹⁰ Cependant, ces résultats prometteurs demandent à être vérifiés dans de plus larges populations et ne peuvent pas à ce jour être utilisés comme aide à la décision clinique.

En attendant plus de connaissances, l'acupuncture peut être recommandée aux patients souffrant de douleurs chroniques réfractaires, comme souligné par différents comités d'experts.¹¹

LE YOGA COMME THÉRAPIE COMPLÉMENTAIRE CONTRE LA MIGRAINE?

Malgré une prévalence mondiale estimée à 13%¹² et un impact sur la qualité de vie, le traitement de la migraine reste un défi. Une étude clinique contrôlée, randomisée a évalué les effets de la pratique du yoga comme thérapie complémentaire à la prise en charge médicale standard de la migraine épisodique (≥ 4 /mois, mais < 14 /mois).¹³ Les 2 groupes ($n = 57$ chacun) ont suivi la thérapie médicale standard, et le groupe intervention a en plus pratiqué le yoga 3 jours par semaine durant 1 mois, puis 5 jours par semaine les 2 mois suivants. Chaque séance d'une heure de yoga suivait un protocole précis identique. Les critères de jugement primaires étaient les changements dans la fréquence et l'intensité des maux de tête, ainsi que dans le score d'impact des migraines (Hit-6). Après 3 mois de suivi, l'étude a montré une amélioration dans les 2 groupes pour toutes les valeurs mesurées, mais avec des bénéfices significativement plus élevés dans le groupe pratiquant le yoga

TABLEAU 1 Yoga en traitement complémentaire des migraines: résultats cliniques à 3 mois¹³

DS: déviation standard; IC: intervalle de confiance; HIT: Headache Impact Test.

	Médical (n = 80) moyenne \pm DS	Yoga + médical (n = 80) moyenne \pm DS	Différence (IC 95%)	Valeur p
Fréquence moyenne du nombre de céphalées (jour/mois)	6,8 \pm 2,98	4,7 \pm 3,68	2,2 (1,10 à 3,20)	< 0,001
Intensité moyenne des céphalées (0-10)	6,8 \pm 1,81	5,7 \pm 2,38	1,1 (0,49 à 1,82)	< 0,001
Moyenne du score HIT-6	60,8 \pm 8,87	53,7 \pm 11,01	7,1 (3,98 à 10,22)	< 0,001
Nombre moyen de comprimés de réserve consommés par mois	5,9 \pm 2,59	4,1 \pm 4,48	1,8 (0,64 à 2,93)	0,003

(tableau 1). Dès lors, le yoga est proposé comme une thérapie complémentaire à la prise en charge standard des migraines, avec peu ou pas d'effets secondaires. De plus, il représente un faible coût pour les patients et pourrait, de manière plus générale, permettre de réduire les coûts directs et indirects associés aux migraines, notamment dans les pays à faible revenu.

Des essais cliniques mériteraient d'être menés sur des populations plus larges. Il serait également intéressant d'évaluer les effets à plus long terme, et possiblement de comparer différents types de yoga.

LE «PLACEBO OUVERT», UN NOUVEL OUTIL THÉRAPEUTIQUE?

Lors d'un traitement par placebo ouvert, le patient est informé qu'il reçoit un comprimé sans aucune substance active, mais que ce dernier pourra l'aider au travers de l'effet placebo.¹⁴ Ainsi, le comprimé inactif est accompagné d'une information détaillée sur la puissance de l'effet placebo et les mécanismes psychobiologiques impliqués. Des mesures subjectives ont démontré l'efficacité de placebos ouverts sur la douleur (par exemple, côlon irritable¹⁵ ou lombalgies chroniques).^{16,17} Une étude récente démontre l'impact d'un placebo ouvert sur un biomarqueur cérébral.¹⁸ Un électroencéphalogramme (EEG) a été enregistré chez 186 volontaires sains, exposés à des images négatives induisant une détresse émotionnelle. Tous les participants ont inhalé une solution saline par un spray nasal avant la tâche. Les participants étaient randomisés à des informations différentes: placebo ouvert = le spray était un placebo qui les aiderait à gérer leurs émotions; groupe contrôle = le spray faciliterait la mesure du signal EEG. Les participants ayant reçu le placebo ouvert se jugeaient moins affectés par les images négatives que ceux du groupe contrôle. L'analyse EEG s'est concentrée sur les potentiels positifs tardifs (potentiels évoqués en réponse à un stimulus) dans une fenêtre de temps reflétant l'intégration consciente et l'interprétation des émotions. Ces potentiels positifs tardifs avaient une amplitude diminuée dans le groupe placebo ouvert en comparaison au groupe contrôle (réponse émotionnelle amoindrie).

Cette étude apporte une première preuve chez des volontaires sains de véritables effets psychobiologiques d'un placebo

ouvert. De plus amples recherches sont nécessaires afin d'étendre ces résultats à des patients souffrant de pathologies aiguës ou chroniques. Le placebo ouvert pourrait ainsi justifier sa place dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de pathologies complexes et résistant aux thérapies conventionnelles.

MÉDECINE TRADITIONNELLE CHINOISE ET COVID-19

Selon la commission nationale de santé chinoise, 85% des patients avec Covid-19 ont également reçu un traitement de MTC en Chine.¹⁹ Une revue systématique avec méta-analyse a inclus 11 essais cliniques randomisés (1259 patients) dans le but de déterminer l'efficacité et la sécurité de la MTC combinée à la médecine occidentale, en comparaison avec la médecine occidentale seule dans le traitement du Covid-19.²⁰ Les groupes d'intervention ont reçu, en plus du traitement de médecine occidentale, un médicament de MTC. Cette méta-analyse montre que la MTC intégrée à la médecine occidentale semble avoir de meilleurs résultats que la médecine occidentale seule en termes d'évolution au stade sévère et critique, de durée d'hospitalisation et de disparition des symptômes tels que la toux, la fatigue et la tachypnée (tableau 2). Concernant les effets indésirables, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Ces résultats sont cohérents avec les précédentes revues systématiques.²¹⁻²⁴ Néanmoins, les résultats doivent être interprétés avec précaution, en raison des limitations des études sous-jacentes. La plupart ont été menées dans les conditions réelles de la pratique médicale, avec des lacunes méthodologiques impactant le degré d'évidence: biais de confirmation (peu d'études en simple ou double aveugle), biais de notification (pas d'enregistrement dans des registres d'études cliniques), échantillon trop petit, durée des études inadéquate pour évaluer les effets à long terme.

L'adjonction de MTC en complément de la médecine occidentale semble montrer un bénéfice sur plusieurs paramètres dans la prise en charge du Covid-19. Cependant, il est urgent de confirmer ces données préliminaires avec des études à la méthodologie rigoureuse.

TABLEAU 2

Traitement standard plus médecine traditionnelle chinoise versus traitement standard

Résultat de la méta-analyse. Pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la sécurité.
IC 95% = intervalle de confiance à 95%; MD: écart moyen; RCT: essai randomisé contrôlé; RR: risque relatif.

	Nombre de patients	Nombre d'études (RCT)	Résultat
Nombre de patients évoluant au stade sévère et critique	989	8	RR = 0,47; IC 95% = (0,32 à 0,69); p < 0,0001
Durée d'hospitalisation	12	1	MD = -7,95; IC 95% = (-14,66 à -1,24); p = 0,02
Temps pour que la fièvre baisse	250	2	MD = -1,20; IC 95% = (-2,03 à -0,38); p = 0,004
Amélioration de la toux	264	3	RR = 1,37; IC 95% = (1,15 à 1,64); p = 0,0004
Amélioration de la fatigue	147	2	RR = 1,37; IC 95% = (1,02 à 1,83); p = 0,04
Amélioration de la tachypnée	35	1	RR = 2,20; IC 95% = (1,11 à 4,39); p = 0,02

CONCLUSION

Cette sélection d'articles met en avant des recherches innovantes en médecine intégrative sur des problèmes de santé fréquents. Celles-ci peuvent aider les médecins à orienter leurs patients vers des MC adéquates et adaptées à leur situation.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il existe de plus en plus de données sur l'efficacité de thérapies complémentaires dans la prise en charge des douleurs chroniques, notamment l'hypnose, le yoga et l'acupuncture
- Tandis qu'un profil de super-répondeurs à l'acupuncture semble exclu, d'éventuels prédicteurs à une réponse favorable restent à déterminer
- La plus-value de l'adjonction de médecine chinoise à la médecine conventionnelle dans la prise en charge des patients souffrant du Covid-19 reste à établir plus solidement, avec des modèles d'intégration dans notre système de santé

- *Zurron N, Berna C. Antalgie intégrative : une vision holistique du patient souffrant de douleurs chroniques. *Rev Med Suisse* 2019;15:1259-65.
- Patterson DR, Jensen MP. Hypnosis and clinical pain. *Psychol Bull* 2003;129:495-521.
- Jensen MP. Hypnosis for chronic pain management: a new hope. *Pain* 2009;146:235-7.
- Jensen MP, Mendoza ME, Ehde DM, et al. Effects of hypnosis, cognitive therapy, hypnotic cognitive therapy, and pain education in adults with chronic pain: a randomized clinical trial. *Pain* 2020;161:2284-98.
- Wieser S, Horisberger B, Schmidhauser S, et al. Cost of low back pain in Switzerland in 2005. *Eur J Health Econ* 2011;12:455-67.
- Olaisen RH. Associations Between Complementary and Alternative Medicine and Health Care Expenditures Among Adults With Chronic Back Pain. *Med Care* 2020;58:689-95.
- Tick H, Nielsen A, Pelletier KR, et al. Evidence-Based Nonpharmacologic Strategies for Comprehensive Pain Care: The Consortium Pain Task Force White Paper. *Explore (NY)* 2018;14:177-211.
- Foster NE, Vertosick EA, Lewith G, et al. Identifying patients with chronic pain who respond to acupuncture: results from an individual patient data meta-analysis. *Acupunct Med* 2020. doi: 10.1177/0964528420920303. Online ahead of print.
- Tu Y, Ortiz A, Gollub RL, et al. Multivariate resting-state functional connectivity predicts responses to real and sham acupuncture treatment in chronic low back pain. *Neuroimage Clin* 2019;23:101885.
- Yu S, Ortiz A, Gollub RL, et al. Acupuncture Treatment Modulates the Connectivity of Key Regions of the Descending Pain Modulation and Reward Systems in Patients with Chronic Low Back Pain. *J Clin Med* 2020;9:1719.
- Zurron N, Lanier C, Berna-Renella C. Acupuncture et douleur chronique : guide pratique à l'usage des médecins généralistes. *Rev Med Suisse* 2020;16:1358-62.
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.
- *Kumar A, Bhatia R, Sharma G, et al. Effect of yoga as add-on therapy in migraine (CONTAIN): A randomized clinical trial. *Neurology* 2020;94:e2203-e12.
- Berna C, Cojan Y, Vuilleumier P, Desmeules J. Effet placebo analgésique : apport des neurosciences. *Rev Med Suisse* 2011;7:1390-3.
- Kaptschuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
- Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A, Bingel U. Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2019;160:2891-7.
- Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, et al. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2016;157:2766-72.
- Guevarra DA, Moser JS, Wager TD, Kross E. Placebos without deception reduce self-report and neural measures of emotional distress. *Nat Commun* 2020;11:3785.
- Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *Int J Biol Sci* 2020;16:1708-17.
- Pang W, Liu Z, Li N, et al. Chinese medical drugs for coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Integr Med Res* 2020;9:100477.
- Ang L, Song E, Lee HW, Lee MS. Herbal Medicine for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med* 2020;9:1583.
- Wu Y, Zou L, Yu X, et al. Clinical effects of integrated traditional Chinese and western medicine on COVID-19: a systematic review. *Shanghai J Tradit Chin Med* 2020;1-8.
- Liu M, Gao Y, Yuan Y, et al. Efficacy and Safety of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2020;158:104896.
- Gao C, Song C, Fu Y, et al. The curative effect on treating COVID-19 by integrated medicine: a systematic review. *J Shanxi Univ Chin Med* 2020;1-9.

* à lire

** à lire absolument

Cardiologie

Dre NADIA KILANI^a, Dre CHRISTELLE HADDAD^a, Dr HENRI LU^a, Dre FAHIME GHANBARI^a, Dre GIULIA DOMENICHINI^a, Dre ANNA-GIULIA PAVON^a, Dr GEORGIOS TZIMAS^a, Dr STÉPHANE FOURNIER^a, Pr ROGER HULLIN^a, Dr PATRIZIO PASCALE^a, Pr ERIC ECKHOUT^a, Pr JUERG SCHWITTER^a, Pr ÉTIENNE PRUVOT^a, Dre JUDITH BOUCHARDY^a, Dr PIERRE MONNEY^a, Pr OLIVIER MULLER^a et Dr TOBIAS RUTZ^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 172-80

L'année 2020 a été marquée par la publication de nouvelles guidelines de la Société européenne de cardiologie dont le syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST, la fibrillation auriculaire et les cardiopathies congénitales à l'âge adulte. En interventionnel, POPular TAVI permet d'envisager la monothérapie antithrombotique après remplacement de la valve aortique par voie transcatéter. EMPEROR-Reduced confirme l'importance des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. En imagerie, l'IRM de stress s'impose comme examen de choix pour le dépistage de la maladie coronarienne avec un rapport coût-bénéfice favorable. Enfin, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ne semblent pas augmenter le risque d'une infection au Covid-19.

Cardiology

In 2020, new guidelines have been published by the European Society of Cardiology including those on non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, atrial fibrillation and adult congenital heart disease. Regarding interventional cardiology, POPular TAVI opens the possibility of anti-platelet monotherapy after transcatheter aortic valve replacement. EMPEROR-Reduced confirms the importance of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Within the field of imaging, stress MRI has now become the first-line technique for the screening of coronary artery disease, demonstrating an excellent cost-benefit ratio. Finally, renin-angiotensin-aldosterone inhibitors do not appear to increase the risk of an infection by COVID-19.

CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

N. Kilani, S. Fournier, É. Eeckhout et O. Muller

L'année 2020 a été marquée par plusieurs publications importantes: les nouvelles guidelines de la Société européenne de cardiologie (ESC) sur la prise en charge du syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (SCA-NSTE), LoDoCo (Low-Dose Colchicine, colchicine dans le syndrome coronarien chronique (SCC)), POPular TAVI (traitement antithrombotique post-pose de valve aortique par voie transcatéter (TAVI)) et ISCHEMIA (stratégie invasive ou non des patients avec SCC).

Nouvelles guidelines SCA-NSTE

Les nouvelles guidelines de l'ESC dédiées au SCA-NSTE pourraient potentiellement remettre en question certaines

pratiques.¹ Le prasugrel est désormais recommandé en première ligne pour les patients en attente d'une coronarographie (classe IIa, niveau B). Ceci se base principalement sur l'étude ISAR-REACT 5, ayant montré qu'un traitement par prasugrel sans précharge, comparé au ticagrelor avec précharge, diminuait significativement le critère de jugement composé de la mortalité, des infarctus et des AVC, sans augmentation des complications hémorragiques.² À noter que le prasugrel est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'AVC et que la posologie doit être adaptée chez les patients de moins de 60 kg et de plus de 75 ans. Les nouvelles guidelines se positionnent également contre l'administration des inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ chez des patients en attente d'une coronarographie, dont l'anatomie coronarienne est inconnue. Cette recommandation découle d'études qui ont démontré une absence de bénéfice clinique, une augmentation du risque de saignements chez des patients prétraités par anti-P2Y₁₂, ainsi que la supériorité d'un traitement différé de prasugrel par rapport à un prétraitement de ticagrelor.²⁻⁴ La recommandation se limite cependant à une population de patients chez qui une coronarographie est réalisée dans les 24 heures. Chez les patients à risque intermédiaire, l'indication à la réalisation d'une coronarographie dans les 72 heures suivant le diagnostic n'est pas reconduite par les nouvelles guidelines. La raison principale en est la quasi-disparition de la catégorie «risque intermédiaire» (score de GRACE entre 109 et 140) au profit de celle à «bas risque», suite à l'intégration des troponines ultrasensibles. La prise en charge de ces patients consiste dès lors à réaliser un test non invasif avant toute coronarographie (avec des indications de plus en plus étendues en faveur du CT coronarien).

Colchicine

Les résultats de l'essai randomisé en double aveugle LoDoCo 2, faisant suite à l'étude exploratoire LoDoCo et à COLCOT (bénéfice de la colchicine chez des patients avec SCC et infarctus, respectivement), montrent que, dans une population avec SCC, la colchicine (0,5 mg/jour) diminue à 5 ans significativement le critère de jugement composé de la mortalité cardiovasculaire, des infarctus spontanés, des AVC ischémiques ou du besoin de revascularisation coronaire.⁵⁻⁷ Les auteurs relèvent cependant la tendance à une incidence augmentée de mortalité non cardiovasculaire, à investiguer par de nouvelles études.

Ce que l'on savait déjà: la colchicine est efficace dans le traitement de la péri/myocardite et réduit le risque d'événements cardiovasculaires lorsqu'elle est administrée en postinfarctus.

^aService de cardiologie, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne tobias.rutz@chuv.ch

Ce que cela apporte de nouveau: un traitement de colchicine chez des patients avec SCC diminue également la mortalité cardiovasculaire et les événements ischémiques.

Ce que l'on ne sait toujours pas: la sécurité non cardiovasculaire de ce traitement dans l'indication du SCC reste à investiguer.

TAVI et traitement antithrombotique

L'étude POPular TAVI s'est intéressée aux régimes antithrombotiques post-pose de TAVI.^{8,9} Dans la cohorte A, sans indication à une anticoagulation au long cours, le traitement d'aspirine seule, comparé à la combinaison d'aspirine et de clopidogrel, diminuait les saignements sans augmenter les événements thromboemboliques.⁸ Dans la cohorte B (indication à un traitement anticoagulant au long cours indépendamment du TAVI), un traitement anticoagulant seul, comparé à un traitement anticoagulant combiné au clopidogrel, était associé à moins de saignements, sans majoration des événements ischémiques.⁹ Quant à l'étude GALILEO, elle a montré qu'un traitement combiné de rivaroxaban et d'aspirine, comparé à un traitement combiné d'aspirine et de clopidogrel (standard actuel), était non seulement associé à un risque plus important de mortalité ou de complications thromboemboliques, mais également à un risque plus important de saignements.¹⁰ Dès lors, comme c'est le cas pour les valves mécaniques, les nouveaux anticoagulants oraux ne sont pas recommandés dans cette indication et des monothérapies pourraient être administrées en post-TAVI.

Ce que l'on savait déjà: une double antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel pendant 3 mois post-TAVI protège des événements thromboemboliques.

Ce que cela apporte de nouveau: un traitement d'aspirine seule permet une protection des événements thromboemboliques tout aussi efficace que la double antiagrégation plaquettaire, tout en diminuant les risques de saignements.

Ce que l'on ne sait toujours pas: l'identification des patients devant bénéficier d'une simple ou d'une double antiagrégation reste à définir.

Étude ISCHEMIA

La prise en charge optimale du SCC a déjà été traitée de manière approfondie dans une précédente revue.¹¹ Le très médiatisé essai clinique ISCHEMIA a comparé une stratégie invasive (coronarographie puis potentielle revascularisation) à une stratégie médicamenteuse seule chez des patients avec ischémie documentée lors d'un test non invasif et sans sténose du tronc commun au CT.¹² Aucun bénéfice de la stratégie invasive n'a été observé sur l'issue primaire composée de la mortalité cardiovasculaire, des infarctus, des hospitalisations pour angor instable, de l'insuffisance cardiaque (IC) et des arrêts cardiovasculaires ressuscités. Cependant, comme le montre une récente étude au CHUV, ISCHEMIA ne semble pas être généralisable à une population traitée dans un centre universitaire.¹³ De plus, une réduction de plus de 30% des infarctus spontanés a été observée dans le groupe avec stratégie

invasive, infarctus significativement associés à une mortalité plus élevée. Enfin, l'étude a mis en évidence une nette diminution de l'angor dans le groupe interventionnel, ce qui est non négligeable pour la qualité de vie des patients.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

H. Lu et R. Hullin

EMPEROR-Reduced a testé l'empagliflozine versus placebo chez 3730 patients (dont 50% sans diabète) avec une IC à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite (< 40%, NYHA II-IV).¹⁴ L'empagliflozine 10 mg/jour était associée à une réduction considérable du critère de jugement principal (hospitalisation pour IC ou décès cardiovasculaire), et des critères d'évaluation secondaires (hospitalisation pour IC, déclin de la fonction rénale), le tout indépendamment de la présence ou non d'un diabète. Les infections génito-urinaires non compliquées étaient plus fréquentes avec l'empagliflozine, tandis qu'aucune différence significative n'était retrouvée pour l'hypotension, l'acidocétose et l'hypoglycémie. Comparés aux patients de l'étude DAPA-HF, ceux d'EMPEROR-Reduced avaient une FEVG légèrement plus basse, des taux plus élevés de NT-proBNP et étaient plus souvent traités par un inhibiteur de la néprilysine.¹⁵ Les deux études confirment le rôle majeur des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dans le traitement de l'IC à FEVG réduite.

Dans le domaine de l'IC à FEVG préservée, PARALLAX a testé le sacubitril/valsartan versus un traitement médical individualisé (énalapril, valsartan ou placebo) sur les taux de NT-proBNP et le test de marche de 6 minutes chez 2572 patients avec FEVG > 40% (FEVG moyenne de 57%).¹⁶ Le taux de NT-proBNP était significativement réduit sous sacubitril/valsartan à 4, 12 et 24 semaines, par rapport aux autres groupes. Il n'y avait cependant pas de différence significative pour le test de marche, ni pour les critères secondaires (classe NYHA et score de qualité de vie KCCA-CSS). Une analyse non prédéfinie portant sur l'évolution de la fonction rénale et le taux d'hospitalisation pour IC a trouvé un avantage au sacubitril/valsartan. Au final, ces résultats se rapprochent de ceux de PARAGON-HF, qui avait démontré, chez 4822 patients avec FEVG > 45%, que le sacubitril/valsartan n'était pas significativement supérieur au valsartan sur le critère des décès ou hospitalisations pour IC.¹⁷ Des analyses secondaires suggéraient un bénéfice sur le risque d'hospitalisation en cas de FEVG < 57%. Il n'y a, à ce jour, pas de preuve formelle d'un bénéfice clinique d'une quelconque classe thérapeutique dans l'IC à FEVG préservée.

L'hyperkaliémie due à l'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA) est un effet secondaire fréquent chez les patients avec une IC.¹⁸ Le patiromère est un chélateur de potassium remboursé en Suisse depuis le 1^{er} août 2020. L'étude randomisée AMBER a comparé le patiromère versus placebo chez 295 patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) et une HTA résistante (132 avaient une IC), avec une indication à introduire la spironolactone.¹⁹ Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients restant sous spironolactone à 12 semaines de traitement: il était atteint chez 86% des patients du groupe patiromère et chez 66% des patients du groupe placebo ($p < 0,0001$). Une sous-analyse d'AMBER n'incluant que les patients avec

une IC a montré des résultats du même ordre.²⁰ Ces résultats, combinés à des données précédemment publiées, démontrent l'efficacité du patiromère sur la réduction ou la normalisation de la kaliémie par rapport au placebo, avec comme conséquence un maintien ou une augmentation de la posologie des ISRAA chez un plus grand nombre de patients présentant une IRC ou une IC.¹⁸ Notons qu'aucune étude n'a comparé le patiromère aux chélateurs d'ions traditionnels.

Ce que l'on savait déjà: la dapagliflozine a démontré une diminution de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC chez des patients avec une IC à FEVG réduite, y compris chez ceux n'ayant pas de diabète.

Ce que cela apporte de nouveau: ces résultats ont été confirmés avec l'empagliflozine, démontrant ainsi un possible effet classe des inhibiteurs du SGLT2 dans la prise en charge de l'IC à FEVG réduite.

Ce que l'on ne sait toujours pas: la place exacte des inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement de l'IC à FEVG réduite par rapport aux autres traitements actuellement indiqués reste encore à définir.

IMAGERIE CARDIAQUE

IRM cardiaque

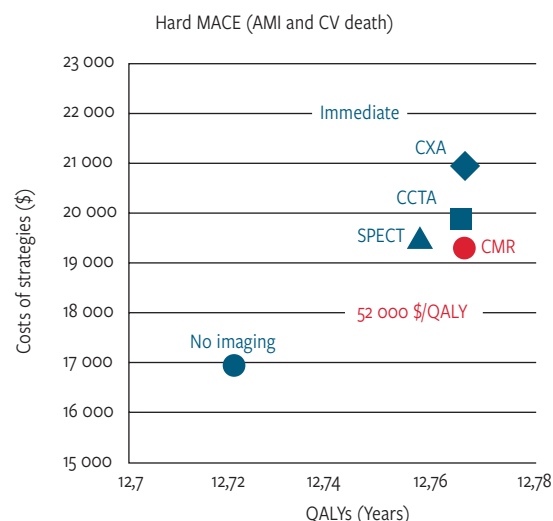
A.-G. Pavon, F. Ghanbari, G. Tzimas, P. Monney et J. Schwitter

L'IRM cardiaque est acceptée par la communauté cardiologique comme méthode performante pour l'évaluation de la maladie coronarienne (MC). De multiples études internationales ont démontré la fiabilité de l'IRM cardiaque et elle est recommandée par les directives de l'ESC pour le dépistage des patients avec une suspicion de MC, directives adoptées par la Société suisse de cardiologie (SSC).²¹⁻²⁵ En 2020, deux grandes études multinationales, c'est-à-dire mondiales, les «GadCAD I et II», ont entièrement confirmé les résultats des études précédentes, résultats qui ont permis à la FDA d'approuver le produit de contraste pour l'évaluation de l'ischémie et de la viabilité myocardique aux États-Unis.²⁶ Une étude multicentrique récente a confirmé la valeur de la recherche d'ischémie par l'IRM de stress chez des patients affectés par une MC, en particulier chez des patients avec une dysfonction du ventricule gauche (VG).²⁷ Important à mentionner, l'IRM de stress a confirmé être une stratégie efficace pour réduire les coûts de la santé au niveau européen ainsi qu'au niveau suisse.^{28,29} Une étude multicentrique publiée en 2020 sur le rapport coût-bénéfice confirme ces résultats en démontrant que l'IRM cardiaque est supérieure aux autres stratégies telles que la scintigraphie myocardique, le CT et la coronarographie invasive (figure 1).³⁰

Le rôle de l'IRM cardiaque dans l'évaluation des arythmies se révèle de plus en plus important. Dans notre registre DERIVATE qui comprend une cohorte internationale de 1501 patients avec une cardiomyopathie dilatée d'origine non ischémique, nous avons démontré qu'un score de risque (pour décès et arythmies sévères) intégrant des paramètres cliniques et l'IRM cardiaque permettait une amélioration nette de reclassement de 64% ($p < 0,001$), en comparaison avec les critères actuels.³¹

FIG 1 Comparaison des différentes stratégies et leurs coûts

AMI: Acute Myocardial Infarction; CCTA: Cardiac Computed Tomography Angiography; CMR: Cardiac Magnetic Resonance Imaging; CV: Cardiovascular; CXA: Coronarography; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; QALY: Quality-Adjusted Life Year; SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography.



(Avec permission de CMR-Update 2020).

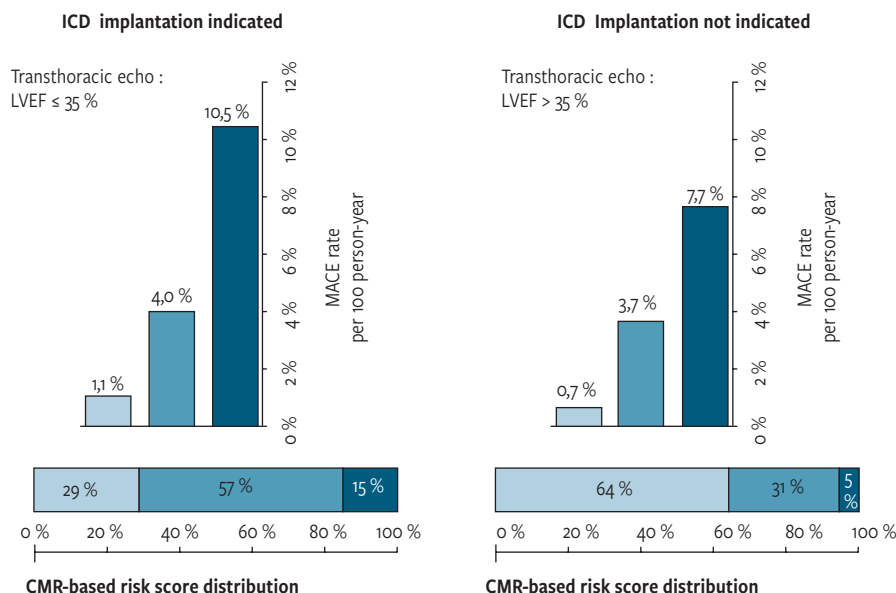
En particulier, la présence de fibrose dans le septum (le mid-line sign) à l'IRM cardiaque était fortement corrélée à des complications arythmiques (figure 2). La fibrose non ischémique, de même que la cicatrice postinfarctus, étaient liées à la mort subite et à des complications arythmiques. Diverses études ont révélé une corrélation significative entre la présence du rehaussement tardif (RT) (représentant de la cicatrice) à l'IRM cardiaque et les événements arythmiques malins.^{32,33} Une étude multicentrique récente a confirmé les résultats des études monocentriques: le pronostic des patients après un infarctus détecté par l'IRM cardiaque était défavorable, indépendamment du fait que l'infarctus était symptomatique ou silencieux.²⁷ Néanmoins, les patients avec un infarctus silencieux étant sous-traités, ils présentaient un risque accru d'hospitalisation due à l'IC. Une quantification reproductible et fiable de la cicatrice postinfarctus représente cependant une condition sine qua non pour une utilisation des images de RT dans la routine de la prise en charge des patients postinfarctus. C'est dans ce but que nous avons développé une méthode basée sur l'intelligence artificielle (IA) qui analyse les données de l'IRM cardiaque sans aucune interaction humaine (figure 3).³⁴ Les résultats préliminaires dans la population multicentrique du registre DERIVATE (573 patients de 21 hôpitaux) sont prometteurs. La différence de quantification de la masse de cicatrice dense et non dense entre l'humain et l'IA est minimale (humain: $21,8 \pm 13,3\%$ et $20,2 \pm 6,0\%$ de la masse du VG versus IA: $20,1 \pm 12,8\%$, $p < 0,0001$ et $20,5 \pm 6,8\%$, $p = 0,36$).

En résumé, en 2020, de grandes études ont confirmé la fiabilité et la rentabilité de l'IRM cardiaque dans la prise en charge des patients avec MC connue ou suspectée. Des études cruciales ont démontré l'importance de la cicatrice myocardique comme substrat d'arythmies malignes. Enfin, des algorithmes basés sur l'IA offrent désormais un potentiel inégalé pour l'analyse rapide et objective des données IRM.

FIG 2 Détection du risque de MACE par le score d'IRM cardiaque

Dans la population avec critères pour un ICD (gauche), le score d'IRM détecte 29% des patients à bas risque (1,1% de complications/an). Dans la population sans critères, le score détecte 5% des patients à haut risque (7,7% de complications/an).

CMR: Cardiac Magnetic Resonance Imaging; ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; MACE: Major Adverse Cardiac Events.



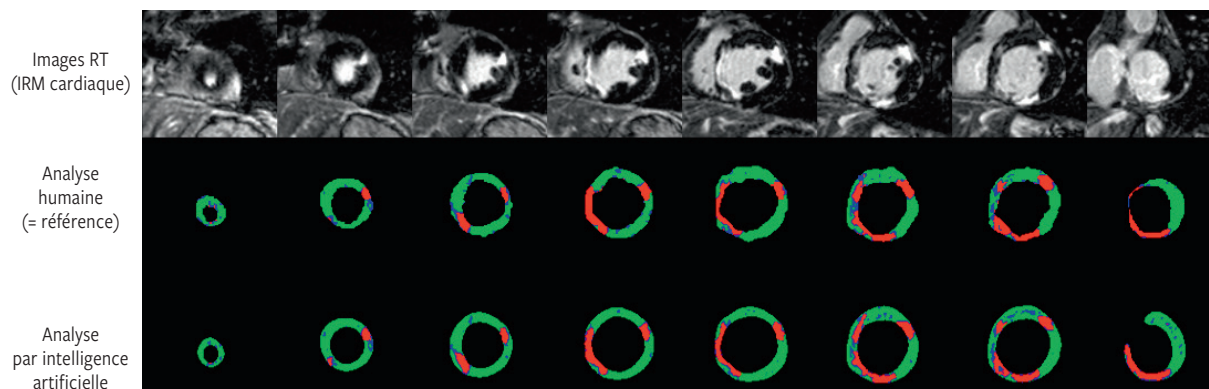
(Avec permission de CMR-Update 2020).

FIG 3 Analyse d'images par les humains vs l'intelligence artificielle

Comparaison de l'analyse d'images de rehaussement tardif par les humains vs l'intelligence artificielle. Images RT (IRM cardiaque) du petit axe du ventricule gauche de patients postinfarctus.

Tissu vert: myocarde viable; tissu bleu: cicatrice non dense; tissu rouge: cicatrice dense.

RT: rehaussement tardif.



Ce que l'on savait déjà: l'IRM cardiaque de stress est une méthode fiable, sécuritaire et rentable pour la prise en charge des patients avec MC connue ou suspectée. La fibrose/cicatrice myocardique en IRM cardiaque est associée à des complications arythmiques et à la mort subite.

Ce que cela apporte de nouveau: deux grandes études mondiales confirment la performance diagnostique de l'IRM de stress. Des études multicentriques confirment la rentabilité de l'IRM de stress et la valeur pronostique de la fibrose myocardique (infarctus symptomatique ou silencieux). La fibrose peut aider

à sélectionner les patients bénéficiant d'un défibrillateur. L'IA se développe rapidement avec le potentiel de remplacer l'humain.

Ce que l'on ne sait toujours pas: bien que les grandes études mondiales confirment la fiabilité, la sécurité et la rentabilité de l'IRM cardiaque, celle-ci reste largement sous-utilisée pour des raisons qui demeurent inconnues. Par ailleurs, on ne sait pas si la quantification de la fibrose par l'IA peut prédire des complications arythmiques, ni si l'IA peut remplacer l'humain dans l'analyse des IRM cardiaques, notamment en termes de responsabilité médicale.

CT cardiaque

G. Tzimas et P. Monney

Dans le domaine du CT cardiaque, l'année 2020 a été marquée par les résultats de l'étude multicentrique VERDICT.³⁵ L'objectif de l'étude était d'évaluer si le CT cardiaque pouvait être utilisé pour exclure la présence d'une sténose corona-rienne $\geq 50\%$ chez les patients présentant un SCA-NSTE. La valeur prédictive négative du CT cardiaque a été estimée à 90% et sa sensibilité à 96%.

Limitée par l'absence d'information fonctionnelle, la prise de décision en présence de sténoses intermédiaires demeure difficile. Une stratégie invasive basée sur un CT cardiaque pourrait éventuellement conduire à des coronarographies inutiles. Compte tenu de ces éléments, 240 patients suspects d'une MC par leur probabilité prétest ont été randomisés pour bénéficier d'un CT cardiaque versus un CT cardiaque dynamique (évaluation de l'impact hémodynamique de chaque sténose anatomique basée sur une plateforme informatique).³⁶ Le nombre de coronarographies (avec ou sans revascularisation) était significativement plus bas dans le groupe des patients évalués par le CT cardiaque dynamique (30 versus 48%, $p = 0,006$ et 10 versus 50%, $p < 0,0001$, respectivement).

Ce que l'on savait déjà: l'excellente sensibilité et valeur prédictive négative du CT cardiaque permet d'exclure de façon fiable la présence d'une MC chez des patients présentant des symptômes évocateurs d'une MC stable.

Ce que cela apporte de nouveau: le CT cardiaque peut également être utilisé pour affirmer ou infirmer la présence d'une MC chez des patients présentant un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST.

Ce que l'on ne sait toujours pas: le rôle du Fractional Flow Reserve-Computed Tomography (FFR-CT) et de sa capacité à évaluer l'impact hémodynamique de chaque sténose anatomique chez les patients présentant une MC reste à définir.

Échocardiographie

G. Tzimas et P. Monney

La prise en charge des patients présentant une sténose aortique sévère a évolué ces dernières années. L'étude PARTNER-3 a randomisé 1000 patients à bas risque pour bénéficier d'un TAVI versus un remplacement chirurgical (SAVR).³⁷ Les résultats échocardiographiques n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant les gradients transvalvulaires, les surfaces et les mismatches parmi les deux groupes. Le taux de régurgitation aortique était légèrement plus élevé dans le groupe TAVI et concernait seulement les insuffisances de degré modéré. Néanmoins, le groupe SAVR présentait une détérioration significative de la fonction systolique ventriculaire droite ainsi qu'une régurgitation tricuspide plus importante.³⁸ Ces résultats sont en ligne avec les études précédentes et confirment l'équivalence des traitements chirurgicaux et percutanés pour une sténose aortique à bas risque.

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

C. Haddad, P. Pascale et É. Pruvot

Les principales nouveautés en électrophysiologie concernent la prise en charge de la FA avec les recommandations de l'ESC actualisées cette année.³⁹

Le dépistage de la FA est détaillé en ciblant les personnes âgées: il est recommandé de le pratiquer de manière «opportuniste» après 65 ans en prenant le pouls ou avec des enregistrements ECG. Ce dépistage devrait systématiquement être considéré après 75 ans ou en cas de risque élevé d'AVC.

L'apport diagnostique des différents objets connectés est encourageant. L'étude observationnelle récente Smartwatch (The Apple Heart Study) a par exemple montré qu'une notification de «pouls irrégulier» correspondait effectivement à une FA dans 84% des cas.⁴⁰ Cependant, ces outils n'ont pas été validés cliniquement et l'ECG demeure le gold standard.

L'étude multicentrique EAST-AFNET 4 apporte une nouvelle vision à la prise en charge de la FA diagnostiquée depuis moins d'un an chez des patients présentant un risque thrombo-embolique significatif ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$).⁴¹ L'étude a évalué deux stratégies de prise en charge: l'une consistait en un contrôle du rythme précoce (médicamenteux et/ou interventionnel), la seconde à ne réaliser un contrôle du rythme qu'en cas de symptômes persistants. La stratégie contrôle précoce du rythme était significativement associée à une réduction des événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaires, AVC et hospitalisations pour IC ou syndrome corona-rien aigu (SCA)) durant un suivi de plus de 5 ans. Il n'y avait pas de différence significative pour le critère de sécurité (décès toute cause, AVC et effets indésirables graves des traitements). Cet essai est le premier de cette ampleur à démontrer un bénéfice en termes d'issues cliniques «dures» en cas de contrôle précoce du rythme dans la FA débutante.

Ce que l'on savait déjà: le contrôle du rythme dans la FA permet de réduire les symptômes et d'améliorer la qualité de vie.

Ce que cela apporte de nouveau: la stratégie de contrôle précoce du rythme dans la FA débutante est supérieure en termes d'événements cardiovasculaires majeurs.

Ce que l'on ne sait toujours pas: le bénéfice de cette stratégie sur la mortalité cardiovasculaire dans la FA de plus longue durée d'évolution reste à investiguer.

Stimulation cardiaque

G. Domenichini, P. Pascale et É. Pruvot

Les stimulateurs cardiaques simple chambre de type «capsule», sans électrodes, et les défibrillateurs sous-cutanés (Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillators (S-ICD)) sont les nouveautés principales de l'année 2020 dans le domaine de la stimulation cardiaque.

Un nouvel algorithme a été développé pour les stimulateurs de type «capsule» Micra de Medtronic afin de faire en sorte que la stimulation ventriculaire survienne après la contraction

atriale, de façon plus physiologique. L'étude prospective non randomisée MARVEL 2 a évalué l'activation de cet algorithme qui utilise l'accéléromètre embarqué pour détecter l'activation atriale.⁴² L'étude confirme que cet algorithme permet d'améliorer significativement la synchronisation atrioventriculaire chez les patients en rythme sinusal avec bloc atrioventriculaire.

L'étude randomisée PRAETORIAN a comparé les défibrillateurs implantés de façon entièrement sous-cutanée aux défibrillateurs (ICD) classiques endoveineux chez 849 patients ayant une indication en prévention primaire ou secondaire, sans nécessité de stimulation cardiaque associée.⁴³ L'étude a montré la non-infériorité du S-ICD par rapport à l'ICD endoveineux en termes de complications et chocs inappropriés, sur une période d'observation de 49 mois. Ces résultats ont également été confirmés par les analyses préliminaires du registre UNTOUCHED, où 96% des patients implantés avec la nouvelle génération de S-ICD n'ont pas présenté de chocs inappropriés à 18 mois de suivi (HRS 2020. Late-Breaking Clinical Trials. www.hrsonline.org/2020Science).

Les résultats de PRAETORIAN, UNTOUCHED et MARVEL 2 élargissent donc la population cible pour de tels dispositifs cardiaques, tout en réduisant les complications typiquement associées aux systèmes endoveineux (infections et/ou défaillance d'électrodes, occlusion veineuse).

Ce que l'on savait déjà : les stimulateurs cardiaques de type «capsule» sans électrodes et les défibrillateurs sous-cutanés sont associés à une réduction des complications typiquement en lien avec les systèmes endoveineux (infections et/ou défaillance d'électrodes, occlusion veineuse).

Ce que cela apporte de nouveau : il y a actuellement un élargissement des indications pour ce type de dispositifs, typiquement : a) la prévention primaire ou secondaire de la mort subite, sans nécessité de stimulation cardiaque associée, pour les défibrillateurs sous-cutanés et b) certains cas de blocs atrioventriculaires «persistants» avec rythme sinusal sous-jacent pour les stimulateurs cardiaques de type «capsule».

Ce que l'on ne sait toujours pas : le fait de connaître les issues cliniques à long terme (au-delà de 5 ans) permettrait d'optimiser la sélection des patients pour ces dispositifs.

SARS-COV-2 – ASPECTS CARDIOLOGIQUES

N. Kilani et T. Rutz

Les aspects cardiologiques de la maladie Covid-19 ont déjà été explorés dans une précédente revue.⁴⁴ Nous reviendrons ici sur l'interaction entre SARS-CoV-2 et médicaments cardiologiques.

Pour infecter les cellules par endocytose, le SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2).⁴⁵ Bien que les études expérimentales animales montrent des résultats conflictuels, certaines d'entre elles suggèrent que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) augmentent l'expression de l'ACE2, ce qui, à son tour,

augmente les possibilités pour le virus d'infecter les cellules.⁴⁶ Ces considérations physiopathologiques ont suscité des inquiétudes quant à l'utilisation des IECA et des ARA chez les patients à risque ou atteints du Covid-19. Plusieurs études récentes ont cependant montré que la prise de ces traitements n'augmentait pas la probabilité d'infection ni le développement d'une maladie plus sévère.^{47,48}

Au contraire, se pose actuellement la question d'un effet protecteur de ces deux molécules contre le Covid-19. En effet, la liaison du SARS-CoV-2 à l'ACE2 entraîne une diminution de l'expression de la molécule à la surface cellulaire. Ceci réduit l'effet protecteur de l'ACE2 et induit l'activation locale du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).⁴⁹ Par leur mécanisme d'action d'inhibition de ce système, les IECA et ARA auraient dès lors un effet protecteur des atteintes d'organes induites par le Covid-19, comme semble le montrer une publication récente chez des patients âgés hospitalisés aux soins intensifs.⁵⁰ D'autres études sont actuellement en cours afin de tester cette hypothèse (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009).

Ce que l'on savait déjà : les IECA et les ARA sont des traitements reconnus dans l'hypertension artérielle et dans l'IC à FEVG abaissée pour leur impact bénéfique important sur la morbidité et la mortalité.

Ce que cela apporte de nouveau : plusieurs études ont désormais montré que ces traitements n'augmentaient pas le risque d'infection ni de maladie grave par le Covid-19.

Ce que l'on ne sait toujours pas : des études sont actuellement en cours pour déterminer si ces traitements ont, au contraire, un possible effet protecteur contre les complications de Covid-19.

CARDIOPATHIES CONGÉNITALES À L'ÂGE ADULTE ET GROSSESSES

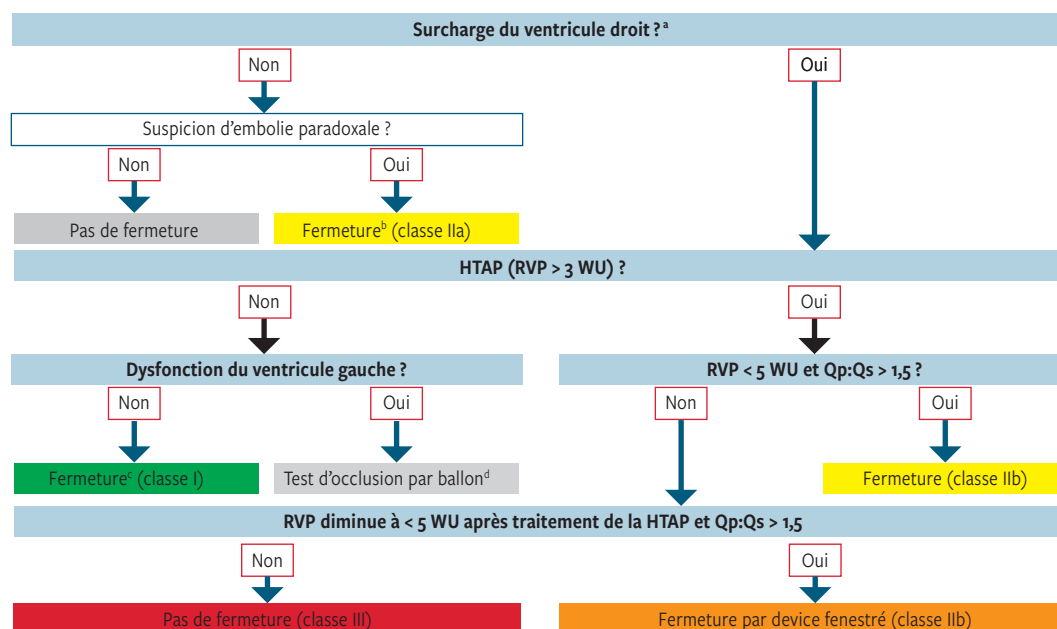
N. Kilani, T. Rutz et J. Bouchardy

La première publication des recommandations sur la prise en charge des cardiopathies congénitales à l'âge adulte (CC) date de 2010. Par conséquent, la nouvelle version était très attendue.⁵¹ Certains sujets importants ne figurant pas dans les recommandations précédentes y sont maintenant inclus.

C'est le cas des arythmies, complications parmi les plus fréquentes dans le suivi à long terme des CC, qui influencent de façon significative la morbidité et la mortalité de nos patients.^{52,53} Les recommandations soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire et d'un bilan complet afin de comprendre si l'étiologie d'une arythmie nouvellement apparue est la conséquence d'un problème hémodynamique (par exemple valvulopathie) ou plutôt d'une cicatrice d'atrio-/ventriculotomie. Les guidelines mettent en avant la prise en charge de toute anomalie hémodynamique éventuelle et soulignent le rôle de l'ablation par radiofréquence. Celles-ci insistent également sur l'importance de maintenir un rythme sinusal et sur le risque accru d'événement thromboembolique en cas d'arythmie supraventriculaire, comme le flutter atrial ou la FA. Les scores de CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED, utilisés dans la population générale pour évaluer les risques thrombo-

FIG 4 Schéma de prise en charge de la communication interatriale

^aDilatation du ventricule droit avec augmentation du volume d'éjection; ^bSous condition d'absence d'HTAP ou de dysfonction du ventricule gauche; ^cÉvaluer prudemment le risque de fermeture chirurgicale chez des patients âgés non éligibles à une fermeture percutanée; ^dPondérer le bénéfice d'élimination du shunt gauche-droit au risque d'augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche et d'une décompensation cardiaque gauche consécutive à la fermeture. Classe: classe de recommandation selon niveau d'évidence⁵¹; HTAP: hypertension artérielle pulmonaire; Qp:Qs: ratio débit pulmonaire: débit systémique; RVP: résistance vasculaire pulmonaire; WU: Wood Unit.



(Adaptée de réf. 51).

emboliques et hémorragiques, sont uniquement applicables pour les CC simples (par exemple, communication interatriale (CIA)).³⁹ Chez les patients avec une CC de complexité modérée à importante (par exemple, tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux), une approche individualisée, en faveur d'une anticoagulation pour toute arythmie supraventriculaire persistante, est recommandée.

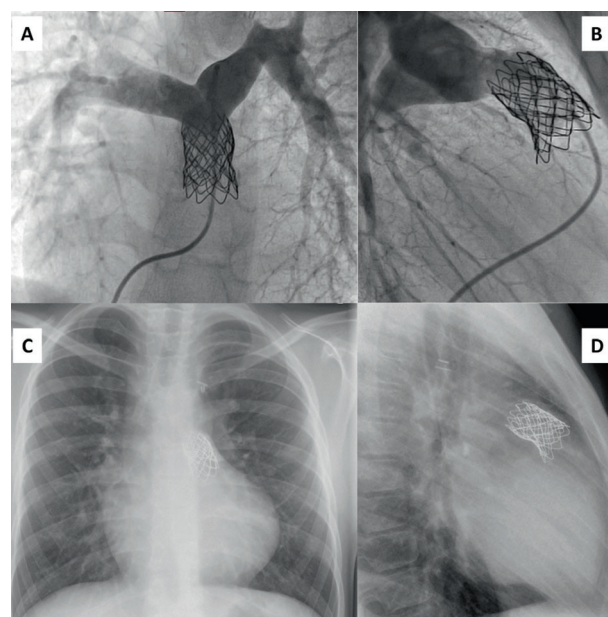
La dilatation du ventricule droit (VD) est habituellement une indication à la fermeture d'une CIA qui, dans la plupart des cas, est possible par voie percutanée. La présence d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peut être une contre-indication à la fermeture, en raison du risque de défaillance du VD une fois la CIA fermée. Les recommandations insistent donc sur l'importance de déterminer la résistance vasculaire pulmonaire par cathétérisme droit en cas de suspicion d'une HTAP et proposent un algorithme pour évaluer l'indication à la fermeture de la CIA (figure 4). Plusieurs options doivent être envisagées en cas d'HTAP (fermeture d'emblée, traitement préalable d'HTAP puis fermeture ultérieure ou contre-indication absolue à la fermeture) et cet algorithme aide à évaluer ces différentes options.

Les patients avec une tétralogie de Fallot présentent fréquemment une sténose de la voie de chasse du VD et de la valve pulmonaire.⁵⁴ La Munich Comparative Study, publiée en 2020, n'a pas montré de différence en termes d'issues entre un remplacement pulmonaire percutané ou chirurgical.⁵⁵ De ce fait, et pour la première fois, les recommandations privilégient un remplacement percutané de la valve pulmonaire si l'anatomie le permet (figure 5).

La prise en charge des anomalies coronariennes congénitales est complexe, particulièrement dans le cas d'une anomalie de

FIG 5 Remplacement d'une valve pulmonaire par voie percutanée

A et B: Angiographie pulmonaire après implantation d'une prothèse biologique par voie percutanée dans le tronc pulmonaire dans des vues antéro-postérieure et sagittale avec, en C et D, des clichés d'une radiographie thoracique correspondante.



l'origine de l'artère coronarienne associée à un trajet entre l'artère pulmonaire et l'aorte, et d'autant plus lors d'une présentation à l'âge adulte avancé (> 35 ans). Afin d'identifier les patients à risque de mort subite, éligibles pour une correction chirurgicale, les recommandations soulignent l'importance des critères morphologiques et de la documentation d'une ischémie par imagerie fonctionnelle non pharmacologique permettant de reproduire la situation hémodynamique à l'effort.

Ce que l'on savait déjà: les arythmies jouent un rôle important dans la morbidité et la mortalité des patients.

Ce que cela apporte de nouveau: une approche multidisciplinaire est nécessaire avec une évaluation complète en cas de nouvelle arythmie. Le traitement par ablation est mis en avant, de même que l'anticoagulation thérapeutique.

Ce que l'on ne sait toujours pas: l'indication à une anticoagulation chez des patients avec une cardiopathie congénitale de degrés modéré et complexe doit encore être précisée.

En ce qui concerne la grossesse, l'âge moyen des femmes enceintes continue de croître. Cette augmentation est associée à une majoration de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Le registre européen des grossesses et maladies cardiaques (ROPAC), qui inclut 5739 grossesses et auquel le CHUV et les HUG participent, a montré, sans surprise, que les patientes avec une cardiopathie ischémique (CI) étaient plus âgées, avec une plus haute prévalence de HTA, d'obésité, de diabète et de tabagisme actif.^{56,57} Chez

104 patientes, dont la majorité (66%) avait eu une intervention coronarienne préalable, la grossesse a été compliquée d'un événement ischémique. Il n'y a pas eu de décès mais on a observé un SCA chez 21% de ces 104 patientes, dont 45% d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI). La cause du SCA était une athérosclérose dans 38% des cas et une dissection coronarienne spontanée dans 21%. L'incidence des événements ischémiques chez les femmes enceintes connues pour une CI est donc élevée, ce qui souligne l'importance d'une évaluation préconceptionnelle ainsi que d'un suivi pendant la grossesse.

Ce que l'on savait déjà: l'augmentation de l'âge des femmes enceintes est associée à une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels dans cette population.

Ce que cela apporte de nouveau: il y a une incidence importante d'événements ischémiques chez les femmes enceintes atteintes d'une cardiopathie ischémique.

Ce que l'on ne sait toujours pas: l'incidence de la CI dans la population générale des femmes enceintes reste à investiguer.

Conflit d'intérêts: Le Dr Stéphane Fournier exerce une activité de consulting pour Bayer and Cathworks et a reçu des honoraires en tant qu'orateur pour Biotronik, Bayer et Amgen. Le Pr Juerg Schwitler reçoit une bourse annuelle pour la recherche dans le domaine IRM cardiaque de l'entreprise Bayer Healthcare, Schweiz. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2020;ehaa575.

2 Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2019;381:1524-34.

3 Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013;369:999-1010.

4 Dworeck C, Redfors B, Angerås O, et al. Association of Pretreatment With P2Y12 Receptor Antagonists Preceding Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes With Outcomes. JAMA Netw Open 2020;3:e2018735.

5 **Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med 2020;epub ahead of print.

6 Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013;61:404-10.

7 Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2019;381:2497-505.

8 Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R,

et al. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. N Engl J Med 2020;383:1447-57.

9 Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. N Engl J Med 2020;382:1696-707.

10 Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. N Engl J Med 2020;382:120-9.

11 Pagnoni M, Meier D, Fournier S, Muller O. Syndrome coronarien chronique (angor stable) : indication à la revascularisation en 2020 et dernières évidences. Rev Med Suisse 2020;16:1140-6.

12 **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.

13 Meier D, Mahendiran T, Fournier S. Will ISCHEMIA change our daily practice? Cardiovasc Diagn Ther 2020;10:908-11.

14 **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.

15 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.

16 Wachter R, Shah SJ, Cowie MR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX trial. ESC Heart Fail 2020;7:856-64.

17 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin – Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381:1609-20.

18 *Meyer P, Lu H, Hullin R. Patisomer and medication optimisation in heart failure with reduced ejection fraction: a Swiss perspective. Swiss Med Wkly 2020;150:w20362.

19 Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patisomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:1540-50.

20 Rossignol P, Williams B, Mayo MR, et al. Patisomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22:1462-71.

21 *Schwitter J, Wacker C, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary

artery disease in a multicentre, multivendor, randomised trial. Eur Heart J 2008;29:480-9.

22 **Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, et al. Superior diagnostic performance of perfusion-cardiovascular magnetic resonance versus SPECT to detect coronary artery disease: The secondary endpoints of the multicenter multivendor MR-IMPACT II (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial). J Cardiovas Magn Reson 2012;14:61.

23 Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. Eur Heart J 2013;34:775-81.

24 **Kwong RY, Ge Y, Steel K, et al. Cardiac Magnetic Resonance Stress Perfusion Imaging for Evaluation of Patients With Chest Pain. J Am Coll Cardiol 2019;74:1741-55.

25 **Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407-77.

26 **Arai AE, Schulz-Menger J, Berman D, et al. Significant coronary artery disease

detection by Gadobutrol-enhanced CMR. Results from two single-vendor phase III trials. *J Am Coll Cardiol* 2020; epub ahead of print.

- 27 *Antiochos P, Ge Y, Steel K, et al. Imaging of Clinically Unrecognized Myocardial Fibrosis in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:945-57.
- 28 *Moschetti K, Petersen SE, Pilz G, et al. Cost-minimization analysis of three decision strategies for cardiac revascularization: results of the “suspected CAD” cohort of the European Cardiovascular magnetic resonance registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:3.
- 29 **Pletscher M, Walker S, Moschetti K, et al. Cost-effectiveness of functional cardiac imaging in the diagnostic work-up of coronary heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2:201-7.
- 30 *Ge Y, Pandya A, Steel K, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Stress Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for Stable Chest Pain Syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1505-17.
- 31 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- 32 Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV dysfunction: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1046-55.
- 33 Kwon DH, Asamoto L, Popovic ZB, et al. Infarct Characterization and

- Quantification by Delayed Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is a Powerful Independent and Incremental Predictor of Mortality in Patients With Advanced Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:796-804.
- 34 Ghanbari F, Joyce T, Kozerke S, et al. Using machine-learning for fully automatic LGE scar quantification in the large multi-national Derivate Registry. *Int Congress of the SCMR, San Diego, 2021, abstract 2020.*
- 35 **Linde JJ, Kelbæk H, Hansen TF, et al. Coronary CT Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:453-63.
- 36 Yu M, Shen C, Dai X, et al. Clinical Outcomes of Dynamic Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging Combined With Coronary Computed Tomography Angiography Versus Coronary Computed Tomography Angiography-Guided Strategy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e009775.
- 37 **Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
- 38 Pibarot P, Salaun E, Dahou A, et al. Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PAR-TNER 3 Trial. *Circulation* 2020;141:1527-37.
- 39 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;ehaa612.
- 40 Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac

- arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am Heart J* 2019;207:66-75.
- 41 Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-16.
- 42 *Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:94-106.
- 43 **Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526-36.
- 44 Meier D, Domenichini G, Mahendiran T, et al. Pandémie de COVID-19 : aspects cardiologiques. *Rev Med Suisse* 2020;16:930-2.
- 45 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.
- 46 Soler MJ, Barrios C, Oliva R, Batlle D. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. *Curr Hypertens Rep* 2008;10:410-4.
- 47 Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441-8.
- 48 *Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-40.
- 49 Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9.
- 50 **Jung C, Bruno RR, Wernly B, et al. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19 in

- critically ill elderly patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;pvaa083.
- 51 **Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2020;ehaa554.
- 52 Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2009;120:1679-86.
- 53 Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:534-45.
- 54 Freling HG, Willems TP, van Melle JP, et al. Effect of right ventricular outflow tract obstruction on right ventricular volumes and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2014;113:719-23.
- 55 **Georgiev S, Ewert P, Eicken A, et al. Munich Comparative Study: Prospective Long-Term Outcome of the Transcatheter Melody Valve Versus Surgical Pulmonary Bioprosthesis With Up to 12 Years of Follow-Up. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008963.
- 56 Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2019;40:3848-55.
- 57 *Baris L, Hakeem A, Moe T, et al. Acute Coronary Syndrome and Ischemic Heart Disease in Pregnancy: Data From the EURObservational Research Programme-European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015490.

* à lire

** à lire absolument

Chirurgie

Dr DIDIER ROULIN^a et Pr NICOLAS DEMARTINES^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 181-3

La survenue de la pandémie de Covid-19 a eu un impact mondial prépondérant sur la société, avec des répercussions majeures sur l'activité chirurgicale. Au fur et à mesure de l'évolution de la pandémie, les ressources hospitalières disponibles pour effectuer les interventions chirurgicales ont été utilisées pour les patients atteints du Covid-19, avec une réduction de la capacité opératoire. L'impact s'est étendu de la chirurgie urgente à la chirurgie oncologique et les effets à long terme restent à établir. Des protocoles visant l'optimisation des soins, tels que la réhabilitation améliorée après chirurgie, permettent de pallier partiellement la réduction des ressources disponibles, afin d'améliorer les résultats de la chirurgie.

Update in surgery

The occurrence of the COVID-19 pandemic had a major impact on global society with major repercussions on surgical activity. As the pandemic has evolved, the hospital resources available to perform surgeries have been reallocated to COVID-19 patients with a reduction in surgical capacity. The impact has spread from urgent surgery to cancer surgery, and the long-term effects remain to be established. Protocols allowing cost-saving care, such as enhanced recovery after surgery, are tools that can partially offset the rationing of available resources in order to optimize the surgical outcome.

INTRODUCTION

La pandémie de Covid-19 a eu un incroyable impact sur la vie humaine, sur le système sanitaire et sur l'économie mondiale. Ainsi, en 2020, la principale nouveauté chirurgicale est dramatique, puisqu'il s'agit d'une réduction importante du nombre d'interventions réalisées dans le monde en raison de la pandémie, dont les conséquences seront mesurables seulement dans quelques années. En effet, alors que les statistiques d'hospitalisations et les courbes de décès suite au Covid-19 étaient bien accessibles dans les médias ou sur internet, les conséquences en termes de complications, séquelles et mortalité chez les patients non atteints par le Covid-19 et dont les opérations ont été retardées ou annulées mettront plusieurs années avant d'être mesurées et publiées.

IMPACT SUR L'ACTIVITÉ CHIRURGICALE DANS LE MONDE ET DANS LES HÔPITAUX ROMANDS

Des estimations montraient en mars-avril 2020 qu'environ 28 millions d'interventions chirurgicales avaient été annulées ou reportées durant les 3 premiers mois du pic de la pandémie. Avec la survenue de la 2^e vague en automne 2020, le chiffre a dépassé les 40 millions d'interventions annulées ou reportées,

avec des impacts importants dans le domaine de la chirurgie oncologique. En supposant qu'environ 20 à 25% des opérations restent possibles, il faudrait probablement une année au moins pour rattraper toutes les interventions annulées, en tenant compte du fait que de nouveaux patients viendront s'ajouter à ces listes.¹

En Suisse, le premier cas de Covid-19 est apparu le 25 février 2020 et les mesures restrictives ont été introduites au cours des 23 jours suivants. Le nombre de patients Covid-19 au CHUV passait rapidement à la mi-mars de 5 à 140. Le maximum de patients hospitalisés au CHUV lors de la 1^{re} vague était de 152 alors qu'au cours de la 2^e vague, il était de 286 patients. Les HUG ont eu des pics de plus de 600 patients hospitalisés en même temps durant la 2^e vague, chiffre identique à l'ensemble du canton de Vaud.

Lors de la première vague, l'activité chirurgicale élective au CHUV a baissé à 43% de son taux avant Covid-19 et ne s'est jamais rétablie complètement avant la 2^e vague lors de laquelle cette activité a baissé à 30%. Le nombre de consultations passait de 728 à 296 durant la 1^{re} vague de Covid-19, soit 59% de moins.¹ Durant la période de 6 semaines de la 1^{re} vague de la pandémie, le nombre d'interventions est passé de 295 à 165, soit une baisse de 43%, alors que le nombre d'interventions chirurgicales en urgence passait de 1476 à 897, soit 39% de moins.¹

Au cours de la 2^e vague de Covid-19 en octobre-novembre 2020, le nombre de lits de soins intensifs du CHUV est passé de 35 à 73. Le nombre de salles d'opération utilisables est passé de 16 à 6 au bloc principal et de 6 à 0 à l'Hôpital orthopédique. Les autres hôpitaux romands ont été contraints de mettre en place des changements similaires.

Ces diminutions sont dues aux déplacements de professionnels de la santé vers les soins intensifs chirurgicaux, les soins intermédiaires et la médecine et, lors de la 1^{re} vague uniquement, par la transformation de zones chirurgicales en soins intensifs. Si les salles d'opération sont restées libres au cours de la 2^e vague, les ressources humaines ont bien été déplacées vers les soins intensifs, limitant grandement la capacité opératoire d'un hôpital de la taille du CHUV. Les HUG et les hôpitaux régionaux romands ont connu des déplacements similaires.

PLANIFICATION ET REPORT DE L'ACTIVITÉ ÉLECTIVE

Les interventions déplacées ou supprimées n'étaient pas uniquement des interventions oncologiques, mais aussi des interventions sur des patients présentant des douleurs importantes ou des risques de complications ou d'infections graves. Le choix des interventions pouvant être réalisées durant les périodes critiques était délicat, puisque si certaines

^aService de chirurgie viscérale, CHUV, 1011 Lausanne
didier.roulin@chuv.ch | demartines@chuv.ch

interventions comme des hernies symptomatiques ou des éviscérations abdominales pouvaient être repoussées, il y avait un risque pour ces patients de devoir être opérés en urgence, avec une probabilité plus élevée de nécessiter le recours à une unité de soins intermédiaires ou de soins intensifs déjà surchargée. Il s'agissait donc de bien évaluer les risques et les avantages à repousser une intervention ou pas.

Ainsi, certains hôpitaux ont décidé de mettre sur pied des comités pour décider du maintien ou non d'opérations. Les options étaient: a) de maintenir les interventions électives; b) de supprimer les interventions électives et c) de poursuivre les interventions électives mais de ne pas accepter de nouveaux cas.² Cette dernière stratégie n'est pas adaptée car trop rigide. Les hôpitaux romands ont poursuivi certaines interventions électives en adaptant le programme opératoire en fonction de l'arrivée de nouveaux cas urgents, sorte d'effet domino: déplaçant les cas en fonction de leur degré d'urgence.

CONSEQUENCE POUR LES PATIENTS ONCOLOGIQUES

Pour la chirurgie des cancers, la situation était plus délicate puisque, si un certain nombre de cancers peuvent être traités par des chimiothérapies en attendant ou en préparation à la chirurgie, il est démontré que certains cancers doivent être opérés rapidement. Une intervention chirurgicale dans un délai de 32 jours suivant le diagnostic radiologique initial d'un cancer du pancréas réduit le risque de progression de la tumeur à un stade non opérable.³ Des projections ont suggéré que le risque de métastases hépatiques de cancer du pancréas augmentait significativement à partir de 2 semaines de délai opératoire, pour augmenter encore si le délai passe à 4 ou 8 semaines.⁴ Un délai de plus de 16 semaines étant associé à une survie des patients de 18% à 1 an et de 5% à 2 ans, versus 52 et 35% sans délai respectivement.⁵ Cependant, au vu de la limitation des ressources opératoires, de nombreuses sociétés scientifiques ont établi une série de recommandations en proposant des alternatives à la chirurgie ou son report en fonction des ressources hospitalières disponibles.⁶ Pour la chirurgie oncologique hépatobiliaire, un résumé des différentes recommandations est disponible dans une récente revue,⁷ et les différentes options alternatives ou permettant le report d'une intervention chirurgicale telles que la chimiothérapie, la thermoablation percutanée, la radio-embolisation ou la chimio-embolisation sont présentées. La limitation des ressources engendrées par la pandémie renforce l'importance des réunions multidisciplinaires afin d'attribuer le meilleur traitement disponible en fonction du patient et de la biologie de la tumeur.

Dans la situation actuelle de pandémie et pour la chirurgie oncologique gastro-intestinale et hépatobiliaire, lors d'un récent sondage incluant 79 services dans 20 pays européens, environ 40% des chirurgiens ont observé un report des interventions chirurgicales pour les cancers hépatobiliaires et gastro-intestinaux, avec dans près de deux tiers des cas un report de plus de 4 semaines.⁸ Les conséquences au long terme de ces reports ne pourront être analysées qu'ultérieurement.

De plus, un certain nombre de patients oncologiques bénéficiant de chimiothérapies néoadjuvantes et atteignant les

seuils de toxicités nécessitent soit une diminution des doses, soit même une interruption du traitement oncologique médical et nécessitent donc une chirurgie rapidement. D'autres interventions plus particulières comme les chimiothérapies intrapéritonéales hyperthermiques (CHIP) pour les carcinomes péritonéaux ou les chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC) ne pouvaient pas être repoussées, nécessitant des capacités opératoires maintenues. Au CHUV lors de la 2^e vague, le nombre de chimiothérapies effectuées par le Service d'oncologie médicale a été de 150% par rapport à la même période en 2019, pouvant illustrer en partie le recours plus important à la chimiothérapie dans l'attente d'une intervention chirurgicale.

IMPACT SUR LA CHIRURGIE D'URGENCE

Un autre facteur à analyser est la robustesse de notre service de santé. Pour des interventions urgentes comme les cholécystectomies ou les appendicectomies, il a pu être démontré dans le canton de Vaud que si la durée entre la survenue des premiers symptômes et la consultation aux urgences avait été significativement augmentée, probablement par la crainte des patients de contracter le Covid-19 à l'hôpital, la durée entre l'admission aux urgences et la prise en charge chirurgicale est restée la même alors que les cas étaient plus compliqués, avec davantage de perforations d'appendicites et de cholécystites abcédées. En revanche, les durées de séjours n'ont pas été augmentées. Cette étude en cours de finalisation concerne le CHUV et l'ensemble des hôpitaux de la Fédération des hôpitaux vaudois (FHV).

IMPACT SUR LES PATIENTS OPÉRÉS ET LES ÉQUIPES EN SALLE D'OPÉRATION

Le virus SARS-CoV-2 se transmettant par aérosol, une interrogation importante du monde médical a été le danger potentiel de contamination en salle d'opération: contamination des patients et du personnel, anesthésistes, soignants et chirurgiens.

Pour les patients opérés en électif, un test PCR a été imposé 24 à 72 heures avant l'admission. Pour les équipes, les anesthésistes travaillant sur les voies respiratoires utilisaient un équipement de protection complet et les intubations étaient réalisées de préférence par vidéo-endoscopie. Le monde chirurgical a beaucoup débattu du risque potentiel de la laparoscopie, en raison de la circulation de CO₂ sous pression en contact avec les tissus. En fait, malgré des prises de position de certains experts (autoproclamés?) et de sociétés scientifiques qui recommandaient de renoncer à la laparoscopie, il n'existe aucune donnée concluante permettant de défendre cette restriction. En Suisse romande, les interventions se sont poursuivies par laparoscopie lorsqu'indiqué, sans aucune contamination de membre de l'équipe de salle d'opération ni de patients.

En revanche, les patients Covid-19 positifs, même faiblement symptomatiques, n'ont pas été opérés en électif. En effet, en cas d'infection périopératoire par le SARS-CoV-2, le risque de complications pulmonaires atteint 50%, avec une mortalité

importante de près de 20% en cas de chirurgie électorale et jusqu'à 26% pour une chirurgie en urgence.⁹ Si ces patients avaient une indication importante, leur opération a été repoussée, idéalement à 4 semaines après les premiers signes d'infection.¹⁰

OPTIMISATION DES RESSOURCES HOSPITALIÈRES

Avec une telle diminution de la capacité opératoire et une surcharge de l'occupation des lits d'hospitalisation ou de soins continus et intensifs, toutes les possibilités permettant de diminuer les complications chirurgicales et raccourcir les durées de séjours sont les bienvenues. Parmi toutes ces mesures, le concept de réhabilitation améliorée après chirurgie Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) est capital dans l'optimisation des ressources de santé hospitalière pour la chirurgie.

Il a été démontré que ERAS permet de réduire les complications entre 20 et 50% selon les spécialités, entraînant des diminutions de séjours de quelques jours à quelques semaines, sans augmenter les taux de réadmission et en diminuant la nécessité d'avoir recours aux soins intensifs.¹¹ Depuis 2011, le CHUV a progressivement introduit le programme ERAS en chirurgie colorectale puis hépatique, s'étendant ensuite à de nombreuses spécialités. En chirurgie viscérale du CHUV, les patients opérés de l'œsophage, du foie ou du pancréas ne vont que très exceptionnellement aux soins intensifs depuis l'introduction de ERAS. Par ailleurs, les diminutions de séjours pour les patients opérés du foie et du pancréas ont été de l'ordre de 40 à 50%. De nombreuses études démontrent que ERAS permet de diminuer les coûts de 2000 à 8000 francs suisses par patient pour la chirurgie lourde.¹² Ceci permet un retour sur investissement d'un facteur 4! Ainsi, l'application du programme ERAS permet d'optimiser les résultats de la chirurgie en développant une étroite collaboration entre le personnel infirmier, les chirurgiens, les anesthésistes et d'autres spécialistes de la santé comme les physiothérapeutes et les diététiciens. Depuis l'introduction de ERAS au CHUV, des économies d'environ 12 millions ont pu être réalisées sur

plus de 5000 patients traités avec cette méthode de réhabilitation améliorée après chirurgie, libérant un potentiel de 12 000 lits en 8 ans. Il ne fait aucun doute qu'avec la limitation des ressources entraînées par la pandémie de Covid-19, un tel programme est un facteur important dans leurs optimisations.

CONCLUSION

La pandémie de Covid-19, avec les deux vagues au printemps et en automne 2020, a un impact chirurgical dont les conséquences sur la survie des patients notamment oncologiques ne sont pas encore mesurables. La réattribution des ressources de santé au sein des hôpitaux a entraîné des modifications de la prise en charge de patients oncologiques avec une augmentation du nombre de chimiothérapies néoadjuvantes permettant de patienter. Des concepts, comme la réhabilitation améliorée (ERAS) après chirurgie, qui permettent de diminuer les complications, les durées de séjours et les coûts, sont particulièrement utiles en période de restrictions des ressources pour optimiser les résultats de la chirurgie.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pandémie de Covid-19 a des répercussions majeures sur l'activité chirurgicale avec une réattribution des ressources de santé pour les patients Covid-19
- Une optimisation des soins, notamment par le recours aux principes de réhabilitation améliorée après chirurgie, des patients non Covid-19 est nécessaire
- Les conséquences à long terme de la pandémie sur les patients nécessitant une chirurgie oncologique ou urgente restent à déterminer

1 *Hübner M, Zingg T, Martin D, Eckert P, Demartines N. Surgery for Non-Covid-19 Patients During the Pandemic. *PLoS One* 2020;15. DOI:10.1371/journal.pone.0241331

2 Wu K. A Committee Deciding Policy on Elective Surgery during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med* 2020;383:1787-90.

3 Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, et al. Impact of Delay between Imaging and Treatment in Patients with Potentially Curable Pancreatic Cancer. *Br J Surg* 2016;103:267-75. DOI:10.1002/bjs.10046

4 Haeno H, Gonen M, Davis MB, et al. Computational Modeling of Pancreatic Cancer Reveals Kinetics of Metastasis Suggesting Optimum Treatment

Strategies. *Cell* 2012;148:362-75. DOI:10.1016/j.cell.2011.11.060

5 Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, et al. The Prognostic Role of Time to Diagnosis and Presenting Symptoms in Patients with Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol* 2013;37:186-90. DOI:10.1016/j.canep.2012.12.002

6 Francis N, Dort J, Cho E, et al. SAGES and EAES Recommendations for Minimally Invasive Surgery during COVID-19 Pandemic. *Surg Endosc* 2020;34:2327-31. DOI:10.1007/s00464-020-07565-w

7 Bennett S, Søreide K, Gholami S, et al. Strategies for the Delay of Surgery in the Management of Resectable Hepatobiliary Malignancies during the COVID-19

Pandemic. *Curr Oncol* 2020;27:e501-11. DOI:10.3747/co.27.6785

8 Nevermann NF, Hillebrandt KH, Knitter S, et al. COVID-19 Pandemic: Implications on the Surgical Treatment of Gastrointestinal and Hepatopancreatobiliary Tumours in Europe. *Br J Surg* 2020;107:e301-2. DOI:10.1002/bjs.11751

9 ** COVIDSurg Collaborative. Mortality and Pulmonary Complications in Patients Undergoing Surgery with Perioperative SARS-CoV-2 Infection: an International Cohort Study. *Lancet* 2020;396:27-38. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31182-X

10 **Glasbey JC, Nepogodiev D, Omar O, et al. Delaying Surgery for Patients with a Previous SARS-CoV-2 Infection. *Br J Surg* 2020;107:e601-2. DOI:10.1002/bjs.12050

11 *Ljungqvist O, Nelson G, Demartines N. The Post COVID-19 Surgical Backlog: Now is the Time to Implement Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *World J Surg* 2020;44:3197-8. DOI:10.1007/s00268-020-05734-5

12 Joliat GR, Hübner M, Roulin D, Demartines N. Cost Analysis of Enhanced Recovery Programs in Colorectal, Pancreatic, and Hepatic Surgery: A Systematic Review. *World J Surg* 2020;44:647-55. DOI:10.1007/s00268-019-05252-z

* à lire

** à lire absolument

Dermatologie

Passage de la dermatite atopique au psoriasis – et retour

Pr WOLF-HENNING BOEHNCKE^a, ROMAINE STALDER^b et Dr NICOLÒ COSTANTINO BREMBILLA^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 184-7

La dermatite atopique et le psoriasis sont deux maladies qui semblaient distinctes cliniquement et pathogéniquement. L'introduction de thérapies ciblées bloquant des étapes clés dans leurs voies pathogéniques respectives a permis d'améliorer considérablement leurs traitements. Cependant, il est important de noter que l'application d'une thérapie spécifique pour l'une de ces deux maladies peut occasionnellement déclencher le début de l'autre. Cette observation permet de mieux comprendre la pathophysiologie de ces deux maladies et a un impact direct sur leur prise en charge.

Switching from atopic dermatitis to psoriasis – and back

Atopic dermatitis and psoriasis are two diseases that are thought to be distinct from each other, both clinically as well as pathogenetically. Substantial progress has been made in their treatment through the introduction of targeted therapies, blocking key steps in the respective pathogenetic pathways. Interestingly, introduction of a specific therapy for one of these diseases can occasionally trigger onset of the other. This observation helps to better understand the pathophysiology of both diseases and directly impacts their management.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Un homme de 60 ans, légèrement obèse, connu pour une rhinite allergique, un asthme bronchique et des niveaux élevés d'immunoglobuline E, est suivi depuis plus de 5 ans à notre consultation. Il a été traité par son médecin de famille pour une dermatite atopique, avec des dermocorticoïdes. Le patient présentait d'abord des manifestations étendues de démangeaisons, souvent des vésicules papillaires excoriées sur le tronc et les extrémités, formant des patches nummulaires. Après un diagnostic d'eczéma nummulaire, donc une manifestation clinique classique de dermatite atopique, une photothérapie a été initiée. Elle a permis une amélioration substantielle. Au cours des années, le patient a développé des éruptions régulières. Par conséquent, la ciclosporine A et par la suite le méthotrexate ont été introduits mais n'ont pas permis de contrôler la maladie à long terme. Finalement, le dupilumab (un biologique approuvé pour le traitement de la dermatite atopique) a été utilisé. Avec ce traitement, les

symptômes (notamment les démangeaisons) ont graduellement augmenté et l'apparence clinique des lésions a changé, se transformant en plaques: les bras étaient plus fortement affectés que le tronc et les jambes. Une biopsie a montré des changements histologiques caractéristiques du psoriasis et le traitement a été remplacé par le sécukinumab, entraînant une amélioration à long terme.

À ce jour, au moins 4 patients chez qui le traitement de la dermatite atopique avec le dupilumab a induit une éruption psoriasique ont été documentés: Tracey et coll. ont décrit le cas d'un patient peut-être mal diagnostiqué pour une dermatite atopique, qui a présenté une éruption pendant le traitement de dupilumab, suivie d'une amélioration sous méthotrexate.¹ Safa et coll. ont observé l'apparition d'un psoriasis modéré après deux mois de thérapie avec le dupilumab, répondant bien aux dermocorticoïdes malgré la poursuite du traitement.² De même, un patient avec un psoriasis en gouttes a été traité par des dermocorticoïdes sans interrompre le dupilumab.³ Finalement, Sennner et coll. ont rapporté le cas d'un patient qui a développé un psoriasis très étendu, nécessitant l'arrêt du traitement de dupilumab et l'introduction d'une combinaison de stéroïdes topiques et systémiques.⁴

Il est intéressant de noter que le phénomène opposé, c'est-à-dire le passage phénotypique à la dermatite chez des patients traités pour un psoriasis, est également documenté: Al-Janabi et coll. ont écrit une revue systématique à partir d'études rapportant des dermatites chez des patients traités avec des biologiques pour des psoriasis chroniques en plaques.⁵ Sur 24 études, 92 patients ont pu être identifiés. Les biologiques respectifs utilisés étaient les inhibiteurs du TNF α , l'adalimumab, l'étaanercept et l'infliximab; les inhibiteurs de l'interleukine (IL)-17A, ixékizumab et sécukinumab, ainsi que l'inhibiteur des IL-12/IL-23, l'ustékinumab.

BASES PATHOGÉNIQUES

Traditionnellement, la dermatite atopique et le psoriasis sont considérés comme des maladies distinctes, avec une pathogénèse sous-jacente qui exclut virtuellement la présence de ces deux maladies chez le même patient^{6,7} (figure 1).

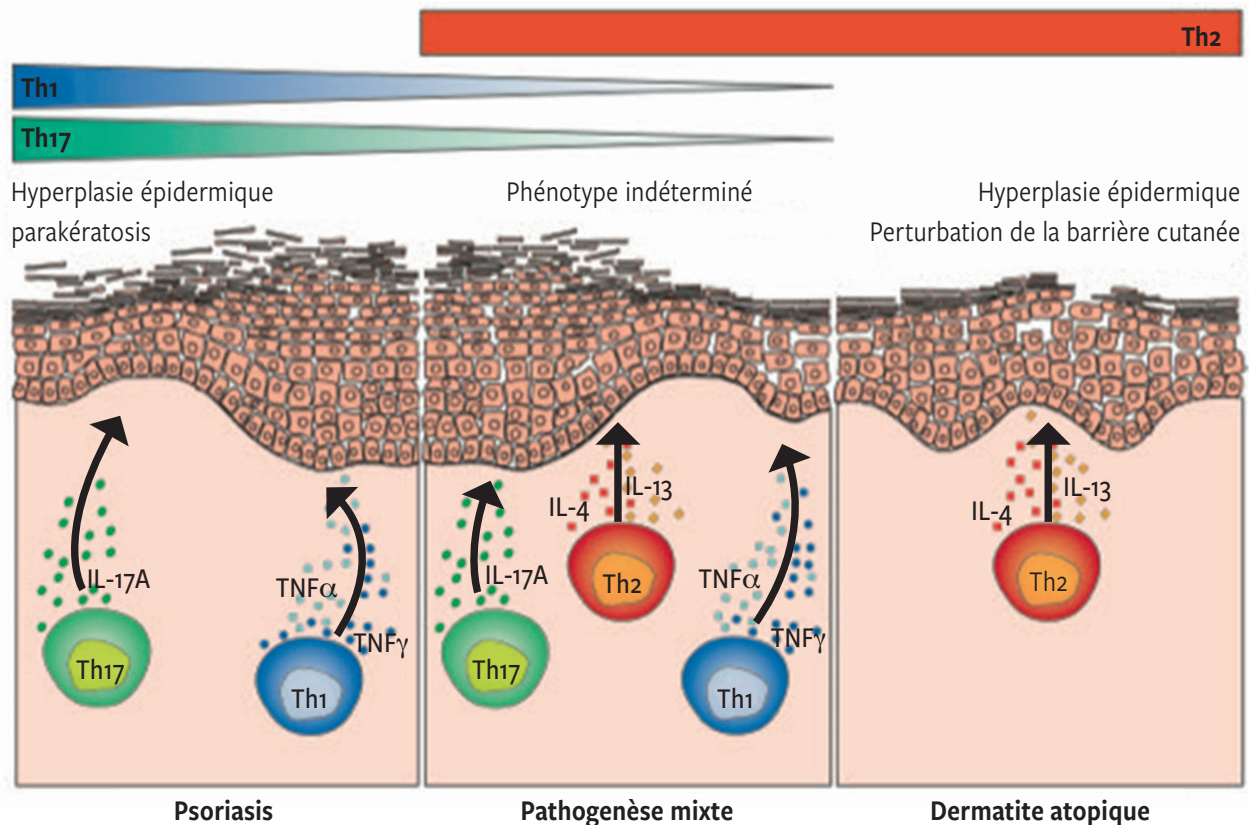
La dermatite atopique apparaît souvent précocement dans la vie du patient; elle est fréquemment associée à une rhinite allergique et/ou un asthme bronchique, les deux autres manifestations cliniques d'une prédisposition génétique, appelée «atopie» qui – parmi d'autres – comprend des mutations de la filaggrine, une protéine d'importance clé pour le fonctionnement de la barrière épidermique. Alors que la maladie est

^aService de dermatologie et vénéréologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^bDépartement de pathologie et immunologie, CMU, Université de Genève, 1211 Genève 4
wolf-henning.boehncke@hcuge.ch | romaine.stalder@unige.ch
nicolo.bremilla@unige.ch

FIG 1

Changement de paradigme

Alors que la dermatite atopique et le psoriasis ont été longtemps considérés comme des maladies pratiquement exclusives, les évidences en faveur de l'idée d'une inflammation cutanée chronique s'accumulent, avec ces maladies marquant les extrêmes.



(Adaptée des réf.^{12,13}).

souvent aiguë chez les enfants et les adolescents, affectant fréquemment le visage et les zones d'extension des extrémités, elle devient plus chronique chez les adultes, touchant typiquement le visage et les zones de flexion des coudes et des genoux. La présence, mentionnée plus haut, de mutations de la filaggrine est un argument clé pour l'hypothèse de sa pathogenèse de «l'extérieur vers l'intérieur», suggérant que c'est une dysfonction de la barrière épidermique qui cause le développement des lésions. Par opposition, l'hypothèse appelée «de l'intérieur vers l'extérieur» suggère que c'est la fonction biaisée de la réponse immunitaire primaire, conduite par les cellules T auxiliaires (T Helper (TH))² et par leurs cytokines, notamment les IL-4 et IL-13, qui en est le moteur.

En revanche, le psoriasis montre une augmentation linéaire de la prévalence, ses caractéristiques cliniques étant des plaques rouges bien démarquées, squameuses, localisées typiquement sur les sites d'extension des coudes et des genoux. D'autres sites de prédilection comprennent la tête, l'ombilic et la région sacrale. Le psoriasis est considéré comme une maladie à médiation immunitaire avec les TH1 et les TH17 comme cellules effectrices majeures. La signature des cytokines des TH17 comprend l'IL-17A et le TNFα. Ce dernier sert d'activateur des cellules dendritiques qui, à leur tour, produisent de l'IL-23, importante pour l'activation et la

survie des cellules TH17 dans le psoriasis. L'IL-23 agit également en synergie avec l'IL-17A pour induire l'expression d'un profil de gènes caractéristiques des kératinocytes psoriasiques.

L'évidence clinique en faveur de l'idée que la dermatite atopique et le psoriasis sont induits par les cellules TH2 et par les TH1 et TH17 respectivement vient d'études cliniques utilisant des thérapies ciblées, notamment des biologiques (**tableau 1**). Le premier biologique approuvé pour la dermatite atopique est le dupilumab. Il bloque les voies de signalisation des IL-4 et IL-13 et aide environ un tiers des patients à obtenir une peau «sans lésion» ou «presque sans lésion».⁸ Les biologiques bloquant l'axe IL-23/TH17 sont de plus en plus utilisés pour traiter les patients psoriasiques, la majorité d'entre eux obtenant une peau sans lésion ou presque.⁹

L'observation clinique décrite initialement, à savoir le passage de la dermatite atopique au psoriasis ou vice versa induit par une thérapie ciblée spécifique interférant avec une étape pathogénique clé de la maladie initiale, est généralement expliquée par un changement de l'état fonctionnel du système immunitaire. Le blocage des IL-4 et IL-13 dans la dermatite atopique inhibe la fonction cellulaire des TH2, mais n'affecte pas les axes IL-23/TH17 et TH1, ni la fonction cellulaire des

TABEAU 1 Efficacités doubles

De nombreuses thérapies anti-inflammatoires systémiques, recommandées dans les manuels de traitement respectifs,^{18,19} sont efficaces dans la dermatite atopique, le psoriasis, ou les deux.

DA: dermatite atopique; IL: interleukine; PDE4: phosphodiesterase 4.

Traitement	Mode d'action	Recommandé pour traiter la DA	Recommandé pour traiter le psoriasis	Commentaire
Aprémilast	Inhibiteur de PDE4	Non	Oui	
Azathioprine	Immunosuppresseur non spécifique	Oui	Non	Hors indication
Ciclosporine A	Inhibition des cellules T	Oui	Oui	
Esters d'acide fumarique	Effets multiples	Non	Oui	
Méthotrexate	Effets multiples	Oui	Oui	Hors indication dans la DA
Mycophénolate mofétil	Inhibition de la prolifération des cellules B et T	Oui	Non	Hors indication
Photothérapie	Mort cellulaire et régulation immunitaire	Oui	Oui	
Adalimumab	Inhibition du TNF α	Non	Oui	
Étanercept	Inhibition du TNF α	Non	Oui	
Infliximab	Inhibition du TNF α	Non	Oui	
Ustékinumab	Inhibition des IL-12/23	Non	Oui	Quelques évidences pour une efficacité dans la DA ¹⁷
Ixékizumab	Inhibition d'IL-17A	Non	Oui	
Sécukinumab	Inhibition d'IL-17A	Non	Oui	
Dupilumab	Inhibition d'IL-4/13	Oui	Non	

TH17. En revanche, le blocage de l'axe IL-23/TH17, soit directement en utilisant des anticorps se liant à l'IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustékinumab), soit indirectement via le blocage du TNF α (adalimumab, étanercept, infliximab), n'altérera pas la fonction cellulaire des TH2. Le phénotype basculera en conséquence.

CONSÉQUENCES CONCEPTUELLES

Le phénomène caractérisant le basculement de phénotype de la maladie, de la dermatite atopique vers le psoriasis ou vice versa, à travers le changement de l'état fonctionnel du système immunitaire du patient, plaide contre le paradigme traditionnel de ces deux maladies s'excluant virtuellement l'une l'autre. Cependant, ce phénomène reste un événement rare qui peut se manifester uniquement chez des individus ayant une prédisposition génétique à développer ces deux maladies. Des analyses génétiques globales existent; elles pointent largement vers des patrimoines génétiques distincts.¹⁰ Or, il est bien accepté qu'un patient puisse souffrir des deux maladies en même temps. La dichotomie pathogénique reste toujours vraie, même au niveau individuel, puisque des sous-types de cellules T distincts peuvent être trouvés dans les lésions eczémateuses et psoriasiques présentes chez un même patient.¹¹

Plus récemment, des évidences ont été accumulées en faveur du scénario décrit plus haut, représentant les deux extrêmes de ce qui apparaît comme un spectre de voies inflammatoires plutôt que deux situations complètement séparées¹² (figure 1). Le simple fait que le dupilumab mène à l'obtention d'une peau sans lésion ou presque chez «seulement» un tiers

des patients, alors que les biologiques modernes arrivent à ce résultat chez la grande majorité de ceux souffrant de psoriasis, suggère qu'il doit exister plus d'une voie essentielle conduisant à la dermatite atopique. Ceci devient encore plus évident si l'on compare différents groupes ethniques: alors que les cellules TH2 jouent un rôle important dans tous les groupes, les cellules TH17 semblent être plus importantes chez les Asiatiques comparés aux Caucasiens et les cellules TH1 semblent être plus importantes chez les Caucasiens que chez les premiers.¹³ En conclusion, certains patients avec une dermatite atopique pourraient bien souffrir d'une maladie présentant des similarités pathogéniques importantes avec le psoriasis. Et l'hypothèse selon laquelle les bases génétiques de la dermatite atopique et du psoriasis semblaient relativement distinctes pourrait être revisitée en pratiquant des analyses globales similaires, en étudiant séparément ces maladies dans différents groupes ethniques.

L'observation de ces deux maladies devenant manifestes chez le même individu est moins surprenante si l'on prend en compte le fait que de nombreux composants du système immunitaire jouent un rôle plus général que prévu dans la physiologie et la pathophysiologie. Comme mentionné plus haut, il n'est plus valide de définir la dermatite atopique comme une maladie TH2 et le psoriasis comme une maladie TH1. Un autre exemple vient des IL-17E/IL-25 considérées auparavant comme cliniquement importantes uniquement dans le contexte de la dermatite atopique. Des données récentes indiquent un rôle des IL-17E/IL-25 dans le psoriasis¹⁴ et également dans d'autres atteintes cutanées inflammatoires (avec un infiltrat inflammatoire riche en neutrophiles comme dénominateur commun),¹⁵ ainsi que dans l'homéostasie de l'épiderme en général.¹⁶

CONCLUSION

L'adaptation des concepts pathogéniques est scientifiquement intéressante, mais elle a surtout des conséquences immédiates sur la pratique clinique.

- Premièrement, nous devons être conscients du fait que le passage phénotypique de la dermatite atopique au psoriasis et vice versa peut être induit par une thérapie spécifique utilisée pour le phénotype initial, faisant de ce phénomène un événement indésirable rare mais possible.
- Deuxièmement, nous devons évaluer plus attentivement les patients présentant une manifestation atypique de la dermatite atopique ou du psoriasis. En réalité, alors que la plupart des cas peuvent être rapidement diagnostiqués cliniquement, la difficulté d'interpréter certaines manifestations existe, comme en témoignent les termes utilisés tels que «séborrhéique», «psoriasis eczématisé», ou «eczéma psoriasiforme», soulignant le fait qu'un patient peut présenter des caractéristiques des deux maladies (comme indiqué ci-dessus : certains patients peuvent effectivement souffrir des deux maladies en même temps!).
- Troisièmement, si les patients ne peuvent être classifiés dans l'une ou l'autre maladie, l'utilisation de thérapies à mode d'action large (par exemple, la ciclosporine A, le méthotrexate, les photothérapies) peut être une solution pragmatique (**tableau 1**). À long terme, les médicaments modernes avec un mode d'action très spécifique peuvent être utilisés pour traiter les deux maladies, à condition d'être capables de catégoriser correctement les patients. Par exemple, les médicaments bloquant l'axe IL-23/TH17 peuvent être efficaces pour traiter le psoriasis et la dermatite atopique, puisqu'un sous-groupe important de patients peut souffrir d'une dermatite, médiée par les cellules TH1/TH17 plutôt que par les TH2.¹⁷
- Quatrièmement, il semble évident maintenant que le succès des biologiques dans le psoriasis ne se répétera pas dans la dermatite atopique, parce que le psoriasis est largement dirigé par une voie pathogénique dominante, alors que plusieurs voies importantes existent dans la dermatite atopique. Par conséquent, le concept de médecine personnalisée sera plus adéquat pour les patients souffrant de dermatite atopique.

Ce que l'on savait déjà

- La dermatite atopique et le psoriasis sont caractérisés par des prédispositions génétiques et des voies pathogéniques apparemment distinctes.
- En dépit de ces différences, les deux maladies peuvent se manifester chez le même individu, parfois en même temps.

Ce que cela apporte de nouveau

- Les thérapies ciblées modernes peuvent faire basculer le phénotype clinique de la dermatite atopique vers celui du psoriasis et vice versa.
- La pathogenèse de la dermatite atopique varie entre les différents groupes ethniques et pointe vers de nombreuses voies pathogéniques importantes (plutôt qu'une seule voie clé comme dans le cas du psoriasis).
- L'ensemble de ces observations suggère que les deux maladies représentent les extrêmes d'un spectre d'inflammation cutanée chronique plutôt que deux entités complètement séparées.

Conflit d'intérêts : Le Pr Wolf-Henning Boehncke a reçu des honoraires comme orateur ou conseiller pour les compagnies suivantes : Abbvie, Almirall, Celgene, Janssen, Leo, Lilly, Novartis, Pfizer, UCB. Le Pr Wolf-Henning Boehncke et le Dr Nicolò Costantino Brembilla ont reçu un financement de recherche par Pfizer. L'autre auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les médecins utilisant des thérapies ciblées pour la dermatite atopique ou le psoriasis doivent être conscients de la possibilité d'induire un changement phénotypique
- L'utilisation de thérapies à larges modes d'action est conseillée chez les patients pour qui il est difficile d'obtenir un diagnostic clair

1 Tracey EH, Elston C, Feasel P, et al. Erythrodermic presentation of psoriasis in a patient treated with dupilumab. JAAD Case Rep 2018;4:708-10.

2 Safa G, Paumier V. Psoriasis induced by dupilumab therapy. Clin Exp Dermatol 2019;44:e49-e50.

3 Gori N, Caldarola G, Pirro F, Simone C, Peris K. A case of guttate psoriasis during treatment with dupilumab. Dermatol Ther 2019;32:e12998.

4 Senner S, Eicher L, Aszodi N, et al. [Psoriasis in dupilumab-treated atopic dermatitis]. Hautarzt 2020;71:383-6.

5 Al-Janabi A, Foulkes AC, Mason K, et al. Phenotypic switch to eczema in patients receiving biologics for plaque psoriasis: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:1440-8.

6 *Weidinger S, Novak N. Atopic

dermatitis. Lancet 2016;387:1109-22.

7 *Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. Lancet 2015;386:983-94.

8 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2016;375:2335-48.

9 Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:1616-26.

10 Baurecht H, Hotze M, Brand S, et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. Am J Hum Genet 2015 ;96:104-20.

11 Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. N Engl J Med

2011;365:231-8.

12 Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? Curr Opin Immunol 2017;48:68-73.

13 **Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124:28-35.

14 Senra L, Stalder R, Martinez DA, et al. IL-17E (IL-25) Enhances Innate Immune Responses during Skin Inflammation. J Invest Dermatol 2019;139:1732-42.e17.

16 *Borowczyk J, Buerger C, Tadjrischi N, et al. IL-17E (IL-25) and IL-17A Differen-

tially Affect the Functions of Human Keratinocytes. J Invest Dermatol 2020;140:1379-89.e2.

17 Wu J, Guttman-Yassky E. Efficacy of biologics in atopic dermatitis. Expert Opin Biol Ther 2020;20:525-38.

18 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:850-78.

19 Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. J Dtsch Dermatol Ges 2018;16:645-69.

* à lire
** à lire absolument

Diabétologie

Dr KARIM GARIANI^a et Dr FRANÇOIS R. JORNAYVAZ^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 188-91

La diabétologie est une discipline qui évolue rapidement, de nombreuses molécules apparaissent sur le marché, de même que de nouvelles recommandations, qu'il est souvent difficile de suivre pour le médecin de premier recours. Les dernières recommandations, après les mesures du style de vie qu'il faut bien sûr privilégier avant toute approche médicamenteuse, sont d'initier un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 ou un agoniste du récepteur du Glucagon-Like Peptide-1 après la metformine, cette dernière restant le pilier pharmacologique du traitement du diabète de type 2. Au vu de la jungle thérapeutique actuelle dans le traitement du diabète de type 2, le but de ce bref article est d'aider le médecin de premier recours à s'y retrouver en faisant le point sur les nouveautés 2020 dans le domaine du diabète.

News in Diabetology 2020

Diabetes is a rapidly evolving discipline, numerous new molecules and recommendations are available. However, these rapid changes are sometimes difficult to follow for general practitioners. Metformin remains the cornerstone of type 2 diabetes treatment after lifestyle modifications, which should always be encouraged before medications. Currently, the best classes to add after metformin seem to be SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, as these molecules showed some cardiovascular and renal beneficial effects in dedicated studies. Nevertheless, the current pharmacological plethora is paradoxically associated with clinical inertia as general practitioners may be in trouble finding the right medication. This article will highlight novelties in the field of diabetes during the year 2020.

INTRODUCTION

Dans cet article, nous allons présenter les faits les plus marquants dans le domaine de la diabétologie en 2020. Nous allons essentiellement aborder les nouveaux traitements et nouvelles recommandations pour le diabète de type 2 car nous pensons que les patients diabétiques de type 1 devraient être suivis par un spécialiste pour l'aspect purement diabétologique. Comme nous allons le voir dans cet article, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les agonistes du récepteur du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) sont les 2 classes thérapeutiques qui ont le vent en poupe et qui sont à prescrire vraisemblablement en deuxième intention après la metformine, qui reste le pilier pharmacologique du traitement du diabète de type 2. Nous ne reviendrons pas sur l'importance des mesures du style de vie, c'est-à-dire de manger moins, mieux et de perdre du poids, qui permettent une réduction de l'hémoglobine glyquée de 1 à 2%, ce qui est comparable à l'effet de certaines molécules antidiabétiques relativement puissantes comme la metformine ou les sulfonyles.

INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2

Parmi les molécules de cette catégorie médicamenteuse, nous avons assisté en 2020 à la publication de Vertis-CV qui est l'étude de sécurité cardiovasculaire de l'ertugliflozine, quatrième iSGLT2 à être apparu sur le marché suisse. Dans cette étude,¹ 8246 patients ont été randomisés pour recevoir soit l'ertugliflozine, soit un placebo en plus du traitement standard et suivis durant une moyenne de 3,5 ans. Les patients étaient éligibles s'ils avaient un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire de type athérosclérotique établie (incluant une atteinte coronarienne ou cérébrovasculaire, ou une insuffisance artérielle des membres inférieurs). L'issue primaire était composée de la mortalité cardiovasculaire, des infarctus myocardiques non mortels et des AVC non mortels (c'est-à-dire le fameux 3-point MACE: Major Adverse Cardiovascular Events). Dans cette étude, l'ertugliflozine, en plus des médicaments adaptés aux directives actuelles du traitement du diabète de type 2, s'est montrée non inférieure par rapport au placebo en ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs. L'incidence de la mortalité cardiovasculaire ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (issue secondaire composite clé) n'était pas différente selon les groupes. Bien que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'aient pas été testées statistiquement, il paraît vraisemblable que l'effet soit identique à celui des autres iSGLT2, c'est-à-dire une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. De manière intéressante, et contrairement aux autres iSGLT2, l'ertugliflozine n'a pas montré, dans cette étude, de bénéfices significatifs pour ce qui était de l'issue composite rénale (mortalité d'origine rénale, instauration d'une dialyse ou doublement de la créatinine sérique). En résumé, l'ertugliflozine semble ne pas posséder certains effets bénéfiques montrés par d'autres iSGLT2.

Deux grandes études randomisées et contrôlées se sont intéressées à l'impact des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 40\%$) en incluant des patients diabétiques de type 2 et également des patients non diabétiques. Il s'agit des études Dapa-HF et Emperor-Reduced.^{2,3} Ces deux études ont inclus des patients sous traitement médicamenteux bien conduit pour l'insuffisance cardiaque avec une insuffisance cardiaque de stades II à IV selon la New York Heart Association (NYHA). Les critères de jugement primaire différaient de manière minime entre les deux études et s'intéressaient principalement aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque décompensée et à la mortalité cardiovasculaire. Au sein de ces deux études, on retrouve un bénéfice significatif tant de l'empagliflozine dans l'étude Emperor-Reduced que de la dapagliflozine dans l'étude Dapa-HF par rapport au placebo. À noter que dans l'étude Emperor-Reduced, les patients présentaient une insuffisance cardiaque globalement un peu plus

^aService d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, HUG, 1211 Genève 14
karim.gariani@hcuge.ch | francois.jornayvaz@hcuge.ch

sévère que ceux de l'étude Dapa-HF, pouvant peut-être expliquer notamment l'absence de diminution significative du critère de jugement spécifique de mortalité cardiovasculaire dans l'étude Emperor-Reduced. À noter encore, comme critère de jugement secondaire, l'impact sur la fonction rénale avec également un effet bénéfique du traitement par iSGLT2 par rapport au placebo, avec un déclin ralenti du taux de filtration glomérulaire (TFG) dans le groupe traité par iSGLT2, tant par l'empagliflozine que par la dapagliflozine. Les résultats de ces études sont très importants et vont potentiellement modifier la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite pour les patients diabétiques, mais également pour les patients non diabétiques, et pourraient donc élargir l'indication des iSGLT2. Au vu d'une probable augmentation de la prescription de cette classe thérapeutique, il conviendra bien entendu de rester attentif aux potentiels effets secondaires tels que les infections génitales mais également le risque d'acidocétose euglycémique qui semble néanmoins très faible, notamment chez les patients non diabétiques.

Une récente méta-analyse ayant inclus les 2 études a confirmé l'effet positif de ces deux iSGLT2, tant sur la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque que sur la progression de l'insuffisance cardiaque et la mortalité globale chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée.⁴

Une autre étude importante et récente étudiant les iSGLT2 est l'étude Dapa-CKD.⁵ Il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée ayant inclus plus de 4000 patients avec une insuffisance rénale chronique modérée à sévère (TFG estimé de 25 à 75 ml/min), diabétiques de type 2 et également non diabétiques. Le critère de jugement primaire était composé du déclin de la fonction rénale, de l'apparition d'une insuffisance rénale sévère et de la mortalité d'origine rénale ou cardiovasculaire. Chez les patients de cette étude ayant eu un suivi médian de 2,4 ans, on observe un effet bénéfique significatif du traitement de dapagliflozine par rapport au placebo sur le critère de jugement primaire, tant chez les patients diabétiques de type 2 que chez les non diabétiques. Cette étude va également potentiellement élargir la prescription des iSGLT2 chez les patients non diabétiques présentant une insuffisance rénale chronique, ce qui pourrait ainsi permettre de réduire le nombre de futures mises en dialyse.

AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1

Depuis août 2020, nous disposons sur le marché suisse du premier (et unique) agoniste du récepteur du GLP-1 oral, le sémaglutide oral (Rybelsus). Ce médicament se prend une fois par jour, à jeun, au minimum 30 minutes avant le repas ou les autres médicaments, avec un verre d'eau non gazeuse (maximum 120 ml). La dose initiale est de 3 mg une fois par jour durant 4 semaines, de 7 mg une fois par jour durant 4 semaines, puis de 7 ou 14 mg une fois par jour. Comme pour les agonistes du récepteur du GLP-1 injectables, il faut avoir un indice de masse corporelle d'au moins 28 kg/m² lors de l'initiation du traitement. Il n'y a pas besoin d'adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique et le sémaglutide est indiqué pour un TFG estimé (TFGe) supérieur à 15 ml/min.

Il ne semble pas y avoir de problèmes en cas de gastrite et/ou de reflux gastroœsophagien.

Le sémaglutide oral est-il efficace en termes de réduction de l'hémoglobine glyquée et du poids? Une méta-analyse et revue systématique⁶ a inclus 11 études randomisées contrôlées de près de 10 000 patients. Le sémaglutide oral s'est révélé supérieur aux autres comparateurs actifs (incluant le liraglutide, l'empagliflozine et la sitagliptine) en termes de réduction de l'hémoglobine glyquée et de réduction du poids corporel, avec un effet favorable sur la pression artérielle systolique. Cependant, le sémaglutide oral augmentait l'incidence des effets indésirables de type nausées, vomissements et diarrhées, alors que les événements de type pancréatite aiguë étaient rares. Le seul iSGLT2 avec lequel le sémaglutide oral a été comparé était l'empagliflozine, avec un bénéfice en termes de poids corporel qui n'était pas significativement différent à 26 semaines mais qui était en faveur du sémaglutide oral à 52 semaines. À noter que le sémaglutide oral a montré un effet neutre sur le 3-point MACE dans l'étude Pioneer 6,⁷ tout en diminuant la mortalité cardiovasculaire. Une étude de sécurité cardiovasculaire dédiée au sémaglutide oral est actuellement en cours.

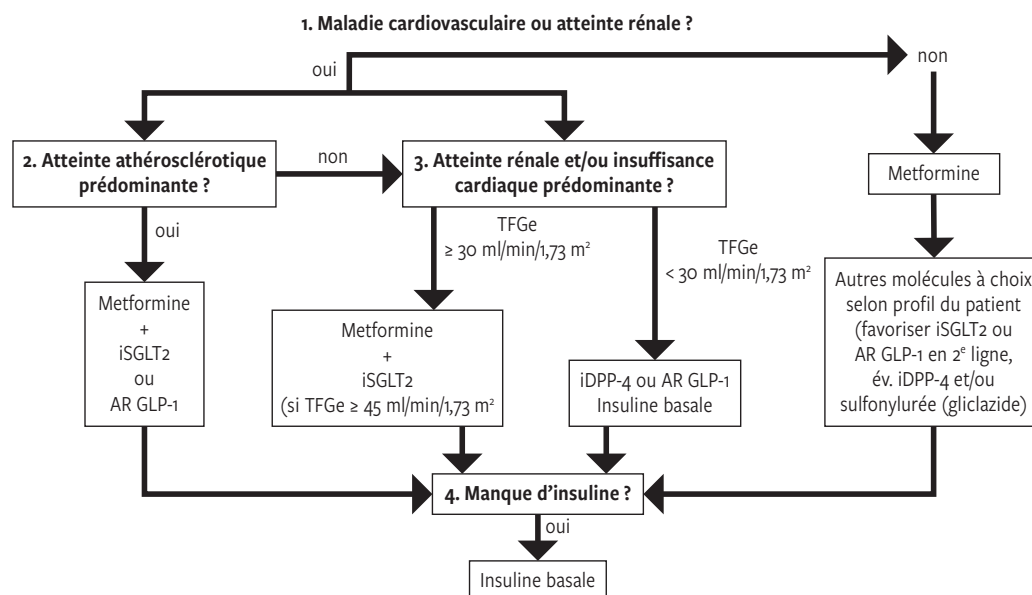
Concernant les agonistes du récepteur du GLP-1, il convient également de mentionner une récente analyse post hoc du programme SUSTAIN 1-7.⁸ Ce programme d'études avait évalué l'efficacité du sémaglutide injectable hebdomadaire avec divers comparateurs tels que l'insuline, des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (iDPP4) ou un placebo, notamment pour l'aspect de sécurité cardiovasculaire. Ce programme d'études a inclus au total plus de 8400 patients diabétiques de type 2. Cette analyse post hoc s'est intéressée spécifiquement à l'impact sur la fonction rénale du sémaglutide injectable. Les résultats principaux mettent en évidence chez les patients traités par sémaglutide un déclin initial du TFGe puis un effet plateau et également une nette réduction de la macroalbuminurie de novo. Ces résultats montrent d'une part l'absence d'effet rénal délétère des agonistes du récepteur du GLP-1 mais également un possible effet protecteur, notamment au vu de la réduction de la macroalbuminurie qui pourrait représenter à moyen/long terme un effet pronostique important car bénéfique sur la fonction rénale.

NOUVELLE INSULINE BASALE HEBDOMADAIRE

Une étude récemment publiée a montré le bénéfice potentiel d'une insuline à très longue durée d'action qui s'injecte une fois par semaine.⁹ Le rationnel est que les injections posent un problème aussi bien au patient qu'au médecin; ainsi, en diminuant le nombre d'injections, on pourrait améliorer l'adhésion thérapeutique pour le traitement du diabète. Cette étude de phase 2 en double aveugle a évalué durant 26 semaines l'efficacité et la sécurité d'une insuline hebdomadaire (insuline icodéc) comparée à l'insuline glargine U100 (Lantus) injectée une fois par jour, chez des patients qui n'avaient pas été préalablement traités par insuline et dont le diabète de type 2 était contrôlé de manière inadéquate par la metformine plus ou moins un iDPP4. L'issue primaire était le changement de l'hémoglobine glyquée entre valeur de base et après 26 semaines de traitement. 247 patients ont été randomisés pour recevoir soit l'insuline icodéc, soit l'insuline glargine U100,

FIG 1 Les quatre questions importantes

AR GLP-1: agoniste du récepteur du GLP-1; iDPP-4: inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4; iSGLT2: inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2; TFGe: taux de filtration glomérulaire estimé.



avec des caractéristiques de base similaires entre les 2 groupes. La différence d'hémoglobine glyquée à 26 semaines par rapport à la valeur de base était de -1,33% dans le groupe icodec et -1,15% dans le groupe glargine (différence non significative). Il n'y a pas eu de différences en les deux groupes en ce qui concerne les effets indésirables tels que les hypoglycémies ou la prise de poids. À noter que la dose moyenne d'insuline icodec était plus basse (moyenne de 33 unités par jour, injectée de manière hebdomadaire) que celle d'insuline glargine U100 (moyenne de 41 unités par jour). Ainsi, le traitement hebdomadaire par injection d'insuline icodec a montré une efficacité et un profil de sécurité similaires à ceux d'une injection quotidienne d'insuline glargine U100 chez des patients diabétiques de type 2.

GLUCAGON INTRANASAL

L'année 2020 a également vu l'arrivée, en novembre, sur le marché d'une forme de glucagon à administration intranasale. Plusieurs études ont montré son efficacité dans l'hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 1 avec un effet similaire en termes de remontée de la glycémie par rapport aux injections.¹⁰ La dose du glucagon intranasal est de 3 mg et on observe une discrète augmentation des effets indésirables tels que céphalées ou gêne nasale dans le groupe ayant reçu le glucagon intranasal par rapport aux injections. À noter encore un profil de sécurité similaire entre les formes injectable et intranasale. On observe également l'absence de diminution d'efficacité en cas de rhinite infectieuse. Le glucagon intranasal pourrait donc prendre une place importante dans la gestion de l'hypoglycémie sévère chez les patients diabétiques de type 1 en raison de sa facilité d'administration par une personne tierce par rapport à la forme injectable.

CONCLUSION

Comme vous l'aurez compris, après les mesures du style de vie et la metformine, il est vraisemblable qu'il faille favoriser l'introduction d'un iSGLT2 ou d'un agoniste du récepteur du GLP-1 comme traitement de deuxième ligne. Il est cependant important de mentionner que les iSGLT2 sont grevés de certains effets secondaires dont certains potentiellement délétères, comme l'acidocétose euglycémique. Étant donné que ces médicaments seront de plus en plus prescrits, pas seulement par les diabétologues, mais aussi par les cardiologues et les néphrologues et surtout par les médecins de premier recours, chez des patients aussi bien diabétiques que non diabétiques, il faut rappeler quelques éléments importants: afin de prévenir l'apparition d'une acidocétose euglycémique, il faut éviter de prescrire les iSGLT2 chez les patients insulino-péniques avec une atteinte hépatique avancée (par exemple, cirrhose), alcooliques ou avec une alimentation de type cétogène. Par ailleurs, il convient de suspendre les iSGLT2 en cas d'hospitalisation aiguë et idéalement 3 jours au moins avant une intervention chirurgicale électorale.

Pour résumer la prise en charge et le choix des traitements pharmacologiques dans le diabète de type 2, la **figure 1** vise à aider le médecin de premier recours dans ses décisions. À noter qu'il faut parfois contourner les directives lorsque le bon sens clinique prévaut. Par exemple, un patient diabétique de type 2 de 85 ans qui vient de faire un infarctus et dont l'indice de masse corporelle est à 35 kg/m² ne bénéficierait peut-être pas d'un agoniste du récepteur du GLP-1 si sa mobilité est réduite, car on risquerait de lui faire perdre plus de muscle que de graisse. De manière similaire, il est probablement inapproprié d'introduire un iSGLT2 chez un patient avec incontinence urinaire.

Ce que l'on savait déjà

La metformine constitue le premier pilier pharmacologique du traitement du diabète de type 2 en l'absence de contre-indication, après les mesures hygiéno-diététiques qu'il faut toujours favoriser.

Ce qui est nouveau

Pour le diabète de type 2, selon les dernières études, mais aussi les nouvelles recommandations, notamment suisses, il faut clairement favoriser les iSGLT2 ou les agonistes du récepteur du GLP-1 en traitement de deuxième ligne après la metformine.

Ce que l'on ne sait toujours pas

Bien que des bénéfices cardiovasculaires et/ou rénaux soient prouvés pour certains iSGLT2 et agonistes du récepteur du GLP-1, il n'existe pas d'étude de sécurité cardiovasculaire ou rénale combinant ces 2 classes pharmacologiques, bien que cette association représente à notre avis l'avenir de la prise en charge du traitement du diabète de type 2.

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

- 1 Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 **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.
- 5 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
- 6 **Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, et al. Oral semaglutide for

type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:335-45.

7 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.

8 Bellary S, Tahrani AA, Barnett AH. Improving management of diabetic kidney disease: will GLP-1 receptor agonists have a role? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:870-1.

9 *Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med* 2020.

10 *Pontiroli AE, Tagliabue E. Therapeutic Use of Intrasal Glucagon: Resolution of Hypoglycemia. *Int J Mol Sci* 2019;20:3646.

* à lire

** à lire absolument

Andreamag®

Comprimés effervescents

**Magnésium fortement dosé
300 mg (12,3 mmol)**

- 1 fois par jour
- au goût framboise ou orange
- admis par les caisses-maladie



Principe actif: magnésium 300 mg (12,3 mmol). **Indications:** Carence en magnésium, pour couvrir un besoin accru pendant la grossesse et la période d'allaitement, lors du sport de compétition, disposition à des crampes des jambes et à des tressaillements musculaires, traitement de l'éclampsie et de la pré-éclampsie, troubles du rythme cardiaque tachycardiques. **Posologie:** adultes et enfants à partir de 12 ans: 1x 1 comprimé effervescent par jour. **Contre-indications:** insuffisance rénale, bloc A.V., excroissance. **Interactions:** tétracyclines, préparations à base de fer, cholécalférol. **Effets indésirables:** occasionnellement diarrhées. **Présentation:** 20 et 60 comprimés effervescents. Liste D. **Admis par les caisses maladie.** Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter www.swissmedinfo.ch.

Andreabal SA, 4123 Allschwil, Téléphone 061 271 95 87, Fax 061 271 95 88, www.andreabal.ch

Hypertension artérielle

Dr MAXIME BERNEY^a, Dr GRÉGOIRE WUERZNER^a, Dre BELEN PONTE^b et Pre ANTOINETTE PECHÈRE-BERTSCH^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 192-5

De nos jours, la moitié des sujets hypertendus traités n'atteint pas les cibles tensionnelles idéales. De nouvelles approches pourraient aider comme la création d'un réseau multidisciplinaire entre patient, médecin, pharmacien, avec les bénéfices d'une télésurveillance sur le contrôle tensionnel et sur les issues cardiovasculaires. Un abaissement tensionnel trop marqué après un AVC hémorragique, même en cas de valeurs supérieures à 220 mm Hg, est délétère. L'amélioration des techniques de dénervation rénale, avec l'élargissement de ses indications, va compléter l'arsenal de prise en charge. La femme enceinte hypertendue transmet les valeurs tensionnelles à sa descendance, menant à une prévention plus précoce. Enfin, la variabilité tensionnelle d'une visite médicale à l'autre grève passablement le risque cognitif et de démence des malades hypertendus.

Hypertension: novelties 2020

Nowadays, hardly half of treated patients do not reach ideal blood pressure targets. New approaches could help, such as the creation of a multidisciplinary network of patients, doctors, pharmacists, with the favorable effects of telemonitoring on blood pressure control and cardiovascular outcomes. An excessive fall of blood pressure (BP) after a hemorrhagic stroke, when systolic BP is superior to 220 mm Hg, is deleterious. Improvement of renal denervation techniques, along with indications expansion, will complete the arsenal of care. Hypertensive pregnant women transmit BP values to their offsprings, leading to earlier prevention. Finally, visit-to-visit BP variability puts a considerable strain on the cognitive risk and dementia of hypertensive people.

TÉLÉSURVEILLANCE ET PHARMACIENS: UNE AIDE DANS L'HYPERTENSION NON CONTRÔLÉE?

L'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée est considérée comme le premier facteur de risque modifiable ayant un impact sur la mortalité de toute cause ainsi que sur la mortalité d'origine cardiovasculaire (CV).¹ Malgré des traitements antihypertenseurs efficaces, on estime actuellement qu'environ la moitié des patients hypertendus traités ont une pression supérieure aux cibles. C'est pourquoi, de nouvelles stratégies de prise en charge comme la télésurveillance ou la prise en charge multidisciplinaire (par une infirmière ou un pharmacien) ont été testées. Ces études ont montré qu'un suivi des patients par des pharmaciens recevant les mesures ambulatoires de pression artérielle (PA) par télésurveillance permettrait un meilleur contrôle tensionnel en comparaison à un suivi habituel par le médecin traitant seul.^{2,3} Toutefois, les

données manquent sur l'impact de ces interventions sur les événements CV au long cours ainsi que sur les coûts de la santé.

C'est dans ce contexte que Margolis et coll. ont exploré les effets CV à moyen terme dans une étude multicentrique menée dans 16 cliniques et incluant 450 patients présentant une HTA non contrôlée. Les participants ont été randomisés en 2 groupes: 222 patients dans le groupe contrôle avec une prise en charge standard de l'HTA par le médecin traitant, versus 228 dans le groupe intervention avec des mesures hebdomadaires de la PA (6 mesures) envoyées par télésurveillance à un pharmacien. Celui-ci pouvait, selon un protocole préétabli, modifier le traitement antihypertenseur si les cibles tensionnelles n'étaient pas atteintes toutes les 2 semaines. L'intervention par le pharmacien s'est poursuivie pendant 12 mois et le suivi des patients a duré 5 ans. Si la baisse de pression initiale à 6 et 12 mois (-10,7 mm Hg et -9,7 mm Hg, respectivement) était plus marquée dans le groupe intervention, il n'y avait plus de différence entre les 2 groupes à la fin de l'étude. Les événements CV (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque et revascularisation coronaire) présentaient uniquement une tendance à être moins fréquents dans le groupe intervention comparé au groupe standard, avec une incidence d'événements CV composite à 5,3 versus 10,4% dans le groupe standard (Odds Ratio (OR): 0,48; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,22-1,08; p = 0,08).

Même si cette étude était de nature exploratoire et manquait de puissance, elle suggère que la baisse de pression supplémentaire induite par une prise en charge hors cabinet pourrait avoir des effets majeurs sur les événements CV, mais également sur les coûts. Des études prospectives avec la puissance nécessaire pour démontrer la supériorité de cette approche seront nécessaires.

QUELLE CIBLE TENSIONNELLE OPTIMALE EN PHASE AIGÜE D'UN AVC HÉMORRAGIQUE?

Les recommandations de l'American Heart Association (AHA) et de l'American Stroke Association (ASA) concernant la prise en charge aiguë d'une hémorragie intracérébrale (HIC) spontanée chez des patients présentant une pression artérielle systolique (PAS) entre 150 et 220 mm Hg au moment du diagnostic suggèrent qu'une réduction rapide de la PAS à 140 mm Hg est sûre (niveau d'évidence IA) et améliore le devenir fonctionnel des patients.⁴ Toutefois, les évidences sont peu nombreuses chez les sujets qui se présentent avec une HIC et une PAS extrêmement élevée (PAS > 220 mm Hg). Une analyse post-hoc de l'étude randomisée contrôlée ATACH-II (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage II) met en garde contre des cibles trop basses dans ce sous-groupe de patients.⁵

^aService de néphrologie et hypertension, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de néphrologie et hypertension, HUG, 1211 Genève 14
maxime.berney@chuv.ch | gregoire.wuerzner@chuv.ch | belen.ponte@hcuge.ch
antoINETTE.pechere@hcuge.ch

Qureshi et coll. ont ainsi comparé l'effet d'une cible de PAS «intensive» (soit 110 à 139 mm Hg) versus une cible considérée «standard» (soit 140 à 179 mm Hg) chez 228 patients qui se présentaient avec une HIC aiguë et une PAS initiale supérieure à 220 mm Hg. Un traitement de nicardipine intraveineux était entrepris dans les 4,5 heures après le diagnostic et poursuivi durant les 24 premières heures. Le critère de jugement primaire était la mortalité ou l'incapacité sévère évaluée à 90 jours, sur un score 4 à 6 selon l'échelle de Rankin modifiée. Les critères de jugement supplémentaires étaient la détérioration de l'état neurologique, l'expansion de l'hématome intracérébral dans les 24 heures et les effets indésirables sur la fonction rénale. Les résultats ont montré que la détérioration neurologique dans les premières 24 heures était plus fréquente chez les patients traités de manière intensive (15,5 vs 6,8%; risque relatif (RR): 2,28; $p = 0,04$). La mortalité ou l'incapacité sévère à 90 jours était similaire entre les 2 groupes (39,0 vs 38,4%; RR: 1,02; $p = 0,92$). Il n'y avait pas de différence dans le degré d'expansion de l'hématome intracérébral (13,8 vs 15,8%; RR: 0,87; $p = 0,67$). Les effets indésirables sur la fonction rénale étaient plus fréquents dans le groupe traité de manière intensive (13,6 vs 4,2%; RR: 3,22; $p = 0,01$).

Ces résultats incitent donc à une réduction prudente de la PA chez les patients avec HIC et des PAS à l'entrée très élevées (> 220 mm Hg).

SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2: UNE NOUVELLE CIBLE POUR LE CONTRÔLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE?

Diabète et HTA coexistent fréquemment, avec 40 à 50% des patients présentant une HTA lors du diagnostic d'un diabète de type 2 (DT2). Les agonistes des récepteurs du Glucagon-like Peptide 1 (aGLP-1) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), utilisés comme antidiabétiques oraux durant cette dernière décennie, ont démontré en plus apporter un bénéfice sur le plan CV avec une réduction du risque des événements CV majeurs et de la mortalité. Une méta-analyse récente démontre un effet similaire des 2 classes de médicaments, avec une réduction significative surtout chez les patients avec atteinte athéromateuse CV.⁶ Dans cette étude, les iSGLT2 avaient un effet plus marqué que les aGLP-1 pour prévenir les hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque et la progression de la maladie rénale chronique. Ces bénéfices ont été confirmés dans d'autres études multicentriques, chez des patients avec et sans insuffisance cardiaque, atteinte rénale, ou diabète.⁷ Bien que la PA n'ait pas été analysée dans cette étude, une partie de l'effet bénéfique des iSGLT2 est certainement liée à la baisse de la PA indépendante du contrôle de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), y compris chez les patients avec atteinte rénale.⁸

La récente méta-analyse de Yan et coll. s'intéresse justement à l'effet des iSGLT2 et des aGLP-1 sur la PA, en plus des autres aspects CV et rénaux chez les patients avec DT2.⁹ L'effet anti-hypertenseur était examiné avec des profils ambulatoires de 24 heures (24hPA) sur le court terme dans de petites études

placebo-contrôlées ou avec la PA en clinique sur le long terme dans des études randomisées, placebo-contrôlées en double aveugle, de grande taille.

Pour la mesure de 24 heures, seules 2 études utilisant le liraglutide comme aGLP-1 ont montré des résultats discordants: la 24hPA systolique diminuait dans l'une de façon significative, de -5,7 mm Hg (IC 95%: de -9,8 à -1,7) à 5 semaines; mais elle augmentait dans l'autre à 3 semaines, de manière significative pour la 24hPA diastolique cette fois de +3,8 mm Hg (IC 95%: 1,3-6,3). Pour les iSGLT2, 7 études avec un suivi de 4 à 24 semaines ont pu être analysées ($n = 2238$) dont 6 sur 7 confirmaient une baisse de la 24hPA systolique avec un effet moyen de -4,4 mm Hg (IC 95%: de -5,5 à -3,4), tandis que 5 sur 6 montraient une baisse également de la 24hPA diastolique moyenne de -1,9 mm Hg (IC 95%: de -2,6 à -1,2). Concernant la mesure clinique, 5 études avec aGLP-1 montraient une baisse de la PA systolique moyenne de -1,6 mm Hg (IC 95%: de -2,4 à -0,8). Les données de PA diastolique en clinique étaient disponibles dans 3 études sur 5 sans montrer d'effet significatif (IC 95%: de -3,4 à +1,6 mm Hg). Les 5 études avec iSGLT2 montraient une diminution plus importante de la PA systolique, avec une moyenne à -2,5 mm Hg (IC 95%: de -3,2 à -1,9) avec 3 études rapportant également une baisse de PA diastolique à -0,60 mm Hg en clinique (IC 95%: de -0,63 à -0,58).

Cette étude confirme donc une diminution du risque CV et rénal avec les aGLP-1 et les iSGLT2; les bénéfices des iSGLT2 sont plus marqués sur l'atteinte rénale et l'insuffisance cardiaque, en relation avec une baisse plus importante de la PA. Dans cette méta-analyse incluant essentiellement des hommes, blancs et diabétiques, il s'agit évidemment de voir si ces résultats peuvent être généralisés.

LA DÉNERVATION RÉNALE RENAÎT-ELLE DE SES CENDRES?

La dénervation des artères rénales (AR) a été proposée il y a quelques années comme stratégie thérapeutique additionnelle dans l'HTA résistante. Les études avaient toutefois rapporté une efficacité variable chez des patients sous traitement anti-hypertenseur, avec une interprétation des résultats compliquée par la variabilité des traitements: modifications de classe, doses et incapacité de prédire l'adhérence au traitement. En 2014, l'étude SYMPPLICITY HTN-3 utilisant une procédure factice comme contrôle du traitement par dénervation n'avait pas montré de différence entre les 2 groupes, mettant un frein à l'enthousiasme pour cette technique. Par la suite, des comités d'experts ont établi des recommandations sur la méthodologie et les participants à inclure dans le futur, afin d'éviter les biais reprochés aux précédentes études. La connaissance anatomique de l'innervation rénale sympathique a également progressé, suggérant que les segments plus distaux des AR devaient être visés. Cela a favorisé le développement de nouvelles générations d'appareils de dénervation avec multi-électrodes, hélicoïdales ou même à ultrason.¹⁰ De plus, alors qu'au départ la dénervation était étudiée dans l'HTA résistante, les études plus récentes se

tournent vers des hypertendus moins sévères avec ou sans traitement antihypertenseur.

L'étude SPYRAL-OFF MED Pivotal est une étude internationale multicentrique randomisée, contrôlée par procédure factice visant à évaluer l'efficacité de la dénervation rénale chez des patients sans traitement antihypertenseur.¹¹ Des patients de 20 à 80 ans, avec une PA systolique de 150 à 180 mm Hg et diastolique \geq 90 mm Hg en clinique, étaient randomisés pour une dénervation (n = 166) versus une procédure factice (n = 165). De plus, une 24hPA systolique de 140 à 170 mm Hg était également nécessaire. Les patients devaient arrêter leur traitement antihypertenseur. Les critères d'exclusion comprenaient l'existence d'une dysplasie fibromusculaire, une sténose des AR $>$ 50% ou la présence d'un stent. Tous les patients ont donc eu une artériographie avant la randomisation pour confirmer la faisabilité de la procédure. Les sujets ayant déjà subi une dénervation étaient également exclus. Le critère de jugement primaire était un changement de la 24hPA systolique moyenne à 3 mois, ajusté pour la 24hPA systolique basale. Les critères de jugement secondaires incluaient les changements de PA et l'atteinte d'une PA cible $<$ 140 mm Hg en clinique. À 3 mois, la différence entre les 2 groupes était pour la 24hPA systolique de -3,9 mm Hg (Bayesian 95% Credible Interval: -6,2 mm Hg; -1,6 mm Hg) et pour la PA systolique de -6,5 mm Hg en clinique (-9,6 mm Hg; -3,5 mm Hg), en faveur de la dénervation rénale. Dans le bras dénervation, les 24hPA systoliques et diastoliques étaient plus basses sur toute la durée des tracés jour et nuit par rapport aux valeurs initiales, alors qu'il n'y avait pas de différence chez les contrôles. À noter qu'il n'y a pas eu d'événements indésirables en lien avec les procédures.

Cet article souligne donc l'efficacité et la sécurité de la dénervation rénale avec les nouveaux outils ciblant plusieurs sites des AR et donne la perspective de proposer cette intervention à des patients n'ayant pas uniquement une HTA compliquée ou résistante. En effet, certains malades pourraient ainsi envisager cette thérapie plutôt que la prise d'un médicament. De façon plus générale, au vu de l'importance des nerfs sympathiques dans la pathogenèse de l'HTA, mais aussi dans l'atteinte cardiaque et rénale, se posera la question de généraliser la dénervation à d'autres pathologies une fois la meilleure et la plus sûre technique identifiée. De plus, il sera important d'identifier les facteurs prédictifs d'une bonne réponse et savoir si une réinnervation des AR est ultérieurement possible.¹²

L'HTA DURANT LA GROSSESSE INFLUENCE-T-ELLE LA PRESSION ARTÉRIELLE DES ENFANTS?

Ces 15 dernières années, de solides données scientifiques ont montré non seulement le poids des conséquences CV ultérieures d'une HTA se développant au cours d'une grossesse, mais aussi son influence sur la santé des adolescents et jeunes adultes issus de ces grossesses à risque, avec des différences selon le sexe de l'enfant.¹³

Dans une étude observationnelle danoise récente, la PA maternelle a été évaluée lors de 2434 grossesses, et chez

2217 enfants, au cours desquelles 10,2% des femmes ont développé une HTA gestationnelle ou une prééclampsie.¹⁴ Ce travail démontre que la hauteur de la PA maternelle prédit la PA des enfants jusqu'à l'âge de 5 ans. En effet, la PA des enfants âgés de 4 mois à 5 ans issus de grossesses hypertensives était significativement associée aux valeurs tensionnelles de la mère lors de la grossesse. Cela se vérifiait particulièrement pour les filles nées de mères hypertendues, avec à l'âge de 5 ans des PAS significativement plus élevées (différence moyenne \pm SEM (erreur type moyenne): $1,81 \pm 0,59$ et $2,11 \pm 0,59$ mm Hg, respectivement; $p < 0,01$), alors que les garçons avaient des PA diastoliques (PAD) significativement plus hautes à 5 ans (différence moyenne \pm SEM: $1,11 \pm 0,45$ et $1,03 \pm 0,45$, respectivement; $p < 0,05$), comparé aux enfants nés de femmes avec des pressions basses à normales lors de la grossesse. Bien que la taille de l'effet puisse sembler modeste, avec une différence de $> 3,5$ mm Hg, cela pourrait néanmoins profondément influencer la santé métabolique ultérieure.

Ces observations pourraient suggérer que la préhypertension et l'HTA décrites chez des enfants plus âgés issus de grossesses hypertensives pourraient de fait être présentes très tôt dans la vie, évoquant une programmation fœtale avec un effet direct transmis. Mais des facteurs génétiques et épigénétiques liés aux habitudes de vie, donc une influence indirecte, sont également possibles. À noter que ni les taux du facteur de croissance placentaire (PIGF), associés inversement à la charge tensionnelle maternelle au cours de la grossesse, ni ceux de Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) (facteur antiangiogénique, défavorable au plan du développement d'une prééclampsie) ne permettent de prédire la PA des enfants dans l'étude citée. L'ensemble de ces observations encourage à surveiller étroitement les mères et les enfants nés de ces grossesses à haut risque, la PA tôt dans la vie étant un marqueur de santé CV et métabolique ultérieur, modifiable.¹⁵

LA VARIABILITÉ TENSIONNELLE PRÉDIT-ELLE LE DÉCLIN COGNITIF ET LA DÉMENCE?

L'influence de la variabilité tensionnelle sur les affections CV n'est pas nouvelle en soi, mais l'importance qu'on lui accorde, que cela soit sur un bref moment de mesure clinique ou d'automesure où l'on observe une diminution parfois spectaculaire en répétant l'évaluation, sur une période circadienne en mesure ambulatoire de 24 heures, ou à plus long terme, d'une visite médicale à l'autre, est actuellement considérée avec plus d'intérêt et émerge comme un phénotype tensionnel à risque.

Une étude de cohorte française (S.AGES) s'est intéressée à 3319 patients âgés de ≥ 65 ans, ne se trouvant pas en établissement d'hébergement, suivis tous les 6 mois, pendant 3 ans.¹⁶ La variabilité de la PA a été évaluée non seulement par la déviation standard de la PA, mais aussi par d'autres calculs précis habituellement utilisés dans les études (coefficient de variation, variabilité réelle moyenne, variation successive, déviation standard résiduelle). Une augmentation de la variabilité de la PAS au cours du temps était associée significativement à un déclin cognitif, indépendamment de la PA

moyenne (augmentation ajustée de 1 déviation standard (DS) du coefficient de variation: β (SE) = -0,12 (0,06); $p = 0,04$). Des résultats de même ordre ont été rapportés avec la variabilité de la PAD et de la PA moyenne ($p < 0,001$). Parmi tous les sujets, 93 (2,8%) ont développé une démence. Une variabilité de la PAS était également associée à un risque augmenté de démence (augmentation ajustée de 1 DS du coefficient de variation: Hazard Ratio (HR) = 1,23 (IC 95%: 1,01-1,50; $p = 0,04$)). Des résultats similaires ont été trouvés pour la variabilité de la PAD et de la pression moyenne ($p < 0,01$). En revanche, aucune association avec la variabilité de la pression différentielle (pression pulsée) n'a été mise en évidence, après ajustement pour l'âge, peut-être parce que la variabilité de la pression pulsée traduit déjà des changements de PA et de la paroi artérielle liés à l'âge. Ces résultats sont confirmés également après des analyses de sensibilité excluant les patients avec fibrillation auriculaire et DT2.

Cette étude a ses limites. Le Mini-Mental State est un test d'évaluation peu sensible, on ne peut exclure une causalité inverse: la variabilité tensionnelle est-elle la manifestation initiale d'un trouble cognitif ou sa cause? Néanmoins, la variabilité tensionnelle semble un marqueur assez solide du déclin cognitif.

Finalement, il n'est pas encore prouvé qu'agir sur la labilité tensionnelle, en promouvant l'adhésion au traitement, en favorisant les combinaisons thérapeutiques et les molécules de longue durée d'action, en prescrivant des anticalciques et diurétiques, classes plus à même d'agir sur la variabilité tensionnelle, et pourquoi pas l'exercice physique, permettent de prévenir ces complications centrales redoutées par tous.

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

1 Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al. Trends in Cardiovascular Health Metrics and Associations With All-cause and CVD Mortality Among US Adults. *JAMA* 2012;307:1273-83.

2 *Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Control: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;310:46-56.

3 Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181617.

4 *Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the

American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.

5 Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:1033-43.

6 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.

7 **Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:435-47.

8 Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension* 2020;75:894-901.

9 Yan C, Thijs L, Cao Y, et al. Opportunities of Antidiabetic Drugs in Cardiovascular Medicine: A Meta-Analysis and Perspectives for Trial Design. *Hypertension* 2020;76:420-31.

10 Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based Therapies for Arterial Hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:614-28.

11 Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of Catheter-based Renal Denervation in the Absence of Antihypertensive Medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): A Multicentre, Randomised, Sham-controlled Trial. *Lancet* 2020;395:1444-51.

12 Kandzari DE, Mahfoud F, Bhatt DL, et al. Confounding Factors in Renal Denervation Trials: Revisiting Old and Identifying New Challenges in Trial Design of Device Therapies for Hypertension. *Hypertension* 2020;76:1410-7.

13 *Benschop L, Schalekamp-Timmermans S, Roeters van Lennep JE, et al.

Cardiovascular Risk Factors Track From Mother to Child. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009536.

14 *Birukov A, Herse F, Nielsen JH, et al. Blood Pressure and Angiogenic Markers in Pregnancy: Contributors to Pregnancy-Induced Hypertension and Offspring Cardiovascular Risk. *Hypertension* 2020;76:901-9.

15 Chen X, Wang Y. Tracking of Blood Pressure From Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Circulation* 2008;117:3171-80.

16 Rouch L, Cestac P, Sallerin B, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Cognitive Decline and Incident Dementia: The SAGES Cohort. *Hypertension* 2020;76:1280-8.

* à lire

** à lire absolument

Neurologie

Dre ANGELICA ANICHINI^{a,*}, PAOLO SALVIONI CHIABOTTI^{a,*}, Dr JULIEN BALLY^a, Dre MAYTE CASTRO JIMENEZ^a, Pr JEAN-FRANÇOIS DÉMONET^b, Dre GABRIELLA DI VIRGILIO^a, Pr LORENZ HIRT^a, Dr ANDREAS HOTTINGER^a, Pr THIERRY KUNTZER^a, Pr PATRIK MICHEL^a, Dr JAN NOVY^a, Pr CAROLINE POT KREIS^a, Pr ANDREA O. ROSSETTI^a, Dr OLIVIER ROUAUD^b, Dre MARIE THÉAUDIN^a et Pr RENAUD DU PASQUIER^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 196-200

L'année 2020 a vu d'importantes avancées dans le domaine des biomarqueurs sanguins pour le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études permettent de mieux définir la prise en charge de l'épilepsie chez la femme en âge de procréer et de l'état de mal épileptique. Les nouvelles recommandations suisses pour la prise en charge préhospitalière de l'AVC aigu sont en cours de publication, tout comme de nouvelles cibles pour leur prévention secondaire. De nombreuses avancées concernant la prise en charge des Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ont été publiées. Divers tableaux neurologiques (centraux et périphériques) liés à la pandémie de Covid-19 ont été décrits. Plusieurs études ont permis de confirmer l'efficacité des nouveaux traitements de la migraine (notamment les anti-Calcitonin Gene-Related Peptide). Enfin, de nouvelles thérapies pharmacologiques sont disponibles pour la maladie de Parkinson.

Recent Advances in Neurology

Significant developments were published in 2020 in the field of blood biomarkers in Alzheimer's disease. Several studies helped to define more accurately the management of status epilepticus and of epilepsy in women of childbearing age. The new Swiss guidelines for the pre-hospital management of acute stroke were issued, as are new targets for stroke prevention. Numerous advances concerning the management of NMO-SD (NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorder) were published. Different neurological presentations linked to the COVID-19 pandemic were described (central and peripheral). Several studies confirmed the effectiveness of new migraine treatments (including anti-CGRP). New pharmacological therapies are available for Parkinson's disease.

NEUROLOGIE DU COMPORTEMENT ET DÉMENCES

Dans une excellente revue, Knopman et coll.¹ revoient l'évolution du concept de maladie d'Alzheimer (MA) ainsi que ses définitions, à travers son histoire jusqu'à aujourd'hui, allant de la neuropathologie post mortem à sa définition clinico-biologique actuelle in vivo.

Cette définition biologique est actuellement basée sur les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) et du PET, examen invasif pour l'un, coûteux pour l'autre. L'année 2020 a vu des avancées importantes dans le domaine des biomarqueurs sanguins, pour le diagnostic, le dépistage et le pronostic. En effet, la valeur plasmatique de protéine Tau phosphorylée sur la thréonine 181 (P-tau181) a démontré une excellente corrélation avec les valeurs Standard Uptake Value Ratio (SUVR) des PET-tau et amyloïde,² validant d'ailleurs ainsi l'hypothèse de la cascade amyloïde. La même équipe a aussi établi que la mesure de P-tau181 dans le plasma est corrélée à l'état clinique des patients amyloïdes positifs, qu'elle permet de discriminer les patients avec MA de ceux avec troubles neurocognitifs d'autres étiologies et, finalement, que son taux est corrélé avec le risque de progression vers une MA. De fait, des valeurs supérieures à 1,81 pg/ml sont associées à un risque élevé de développer une MA (HR: 10,9).² Une deuxième étude a révélé une association entre la valeur plasmatique de protéine Tau phosphorylée sur la thréonine 217 (P-tau217) et la présence de dégénérescence neurofibrillaire à l'autopsie de patients avec MA.³ Ce biomarqueur semble plus efficace que l'évaluation du volume hippocampique par IRM et tout aussi efficace que le dosage de P-tau181 ou P-tau217 dans le LCR ou par PET-tau.³ Et enfin, une étude de cohorte colombienne de patients porteurs d'une mutation autosomale dominante conduisant habituellement au développement d'une MA (presenilin 1 Glu280Ala) a montré que les taux plasmatiques Neurofilament light chain (NfL) s'élevaient progressivement bien avant le début de la symptomatologie, démontrant la phase prodromale de la maladie.⁴

Un modèle pronostique, nommé ABIDE, pour les patients au stade de troubles neurocognitifs légers (Mild Cognitive Impairment (MCI)), basé en partie sur les biomarqueurs, a été proposé et validé sur différentes cohortes, permettant une détermination plus précise du risque de développer une démence.⁵

La MA est une maladie qui est accessible à la prévention. Une nouvelle édition de la commission du *Lancet* sur la prévention, les interventions et les soins aux patients atteints de démence a été publiée en 2020.⁶ Elle ajoute 3 nouveaux facteurs de risque modifiables (consommation excessive d'alcool, traumatisme crâniocérébral (TCC) et pollution de l'air) aux 9 précédemment décrits (bas niveau d'éducation, hypertension artérielle, surdité, tabagisme, obésité, dépression, sédentarité, diabète, isolement social). Le risque relatif (RR) de développer une démence pour ces 12 facteurs de risque est compris entre 1,1 et 1,9. Ainsi, la prise en charge de ces 12 facteurs de risque pourrait conduire à la prévention de 40% de cas de démence.

^aService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, ^bCentre Leenaards de la mémoire, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne
angelica.anichini@chuv.ch | paolo.salvioni@chuv.ch | julien.bally@chuv.ch
mayte.castro-jimenez@chuv.ch | jean-francois.demonet@chuv.ch
gabriella.divirgilio@chuv.ch | lorenz.hirt@chuv.ch | andreas.hottinger@chuv.ch
thierry.kuntzer@chuv.ch | patrik.michel@chuv.ch | jan.novy@chuv.ch
caroline.pot-kreis@chuv.ch | andrea.rossetti@chuv.ch
olivier.rouaud@chuv.ch | marie.theaudin@chuv.ch
renaud.du-pasquier@chuv.ch

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

Il semble également possible d'agir sur le cours de la MA lorsqu'elle est à un stade précoce pour prévenir la perte d'autonomie. Un souffle d'espoir est transmis par une nouvelle analyse des études de phase III de l'aducanumab (études ENGAGE et EMERGE) qui montre, pour une des études, une efficacité sur la clinique⁷ en plus d'un effet biologique, ce que n'avaient pas montré les précédents essais cliniques avec ce type de molécules modifiant l'évolution de la maladie (disease modifiers). Une confirmation est en cours avec l'étude EMBARK.

ÉPILEPSIE

Une étude multicentrique sur 400 patients, portant sur le traitement de deuxième ligne de l'état de mal épileptique généralisé convulsif, a démontré une efficacité comparable entre le lévétiracétam (60 mg/kg), la fosphénytoïne (20 mg équivalent de phénytoïne/kg) et l'acide valproïque (40 mg/kg).⁸ Cette efficacité, de presque 50%, était déterminée par l'absence de manifestations cliniques d'état de mal et le retour à une vigilance normale 60 minutes après l'initiation du traitement. Aucune différence significative n'a été rapportée au niveau des effets secondaires graves (hypotension sévère, arythmies ou intubation) ni de la mortalité (12 décès dans la série). Il est intéressant de noter qu'environ 10% des états de mal épileptiques ont été requalifiés en crises non épileptiques psychogènes!

Chez les patients avec épilepsie traitée par les antiépileptiques de nouvelle génération (lamotrigine, lévétiracétam, topiramate, zonisamide, brivaracétam, lacosamide, oxcarbazépine et pérampnel), une étude randomisée conduite dans notre service n'a pas trouvé de bénéfice à mesurer systématiquement les taux sanguins de ces médicaments (TDM).⁹ Rappelons toutefois que les TDM systématiques sont nécessaires chez la femme enceinte. Bien entendu, il reste néanmoins des indications au TDM, comme l'évaluation de l'observance et les interactions médicamenteuses.

Une étude populationnelle suédoise n'a pas observé d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures, de trouble du spectre autistique, de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), ni de retard neurodéveloppemental chez les enfants de père sous traitement antiépileptique par rapport à des enfants dont le père avait suspendu le traitement avant la conception.¹⁰ Une extension de l'étude NEAD a montré un effet bénéfique de l'administration périconceptionnelle d'acide folique sur la cognition des enfants dont la mère souffre d'épilepsie sous monothérapie antiépileptique.¹¹ Ces effets étaient moindres lors d'une monothérapie par valproate. Rappelons ici que le valproate est clairement tératogène et que son usage est interdit lors de la grossesse. Concernant ce dernier, une étude rétrospective romaine a révélé les difficultés rencontrées lors de l'arrêt du valproate chez des patientes atteintes d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI): après l'interruption du traitement (dans 50% des cas en raison d'un désir de grossesse), 70% d'entre elles ont constaté une recrudescence de crises, les conduisant dans 40% des cas à une reprise du médicament. Globalement, la prise de valproate était associée dans 80% des cas à un contrôle complet des crises (dans les 18 derniers mois de suivi) par rapport à son absence (uniquement 50%).¹² Cette étude montre l'importance d'une discussion

éclairée lors de l'arrêt du valproate dans cette population. Concernant l'allaitement, une étude prospective américaine (MONEAD) a montré chez 50% des enfants des taux plasmatiques d'anticonvulsivants inférieurs au seuil de détection de la méthode et, pour la lamotrigine et le lévétiracétam, les plus souvent prescrits dans cette population, des taux plasmatiques respectivement de 30 et 5% des taux maternels.¹³ Entre 2000 et 2013, l'EURAP (cohorte prospective des grossesses sous traitement anticonvulsivant) a montré une diminution progressive de la prescription de valproate et de carbamazépine, mais une augmentation de celle de la lamotrigine et du lévétiracétam, avec pour corollaire une diminution de la prévalence de malformations congénitales majeures, sans augmentation des crises généralisées.¹⁴

MOUVEMENTS ANORMAUX

L'identification de biomarqueurs fiables de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) à un stade prodromal est indispensable pour identifier les patients qui pourraient bénéficier de thérapies à visée étiologique. L'anticorps anti- α -synucléine phosphorylée sur des biopsies cutanées dans la MPI est considéré comme le marqueur le plus fiable pour identifier les dépôts pathologiques d' α -synucléine, une protéine qui s'agrège de façon anormale et forme des dépôts dans la MPI.¹⁵ De fait, une méta-analyse a trouvé un degré de sensibilité et de spécificité acceptable (respectivement 76 et 100%) lorsque cet anticorps est détecté sur des biopsies cutanées, ouvrant la voie à une possible utilisation de celui-ci comme biomarqueur pathologique in vivo.

Concernant la prise en charge pharmacologique symptomatique de la MPI, une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, de phases II et III, a montré l'efficacité du safinamide, un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B), à 24 semaines sur le temps journalier passé en phase On (= phase de mobilité adéquate), avec une augmentation d'environ 1 h 30 et, sur le score UPDRS moteur, avec une diminution d'environ 4 points (plus le score est bas, moins il y a de signes moteurs parkinsoniens).¹⁶ Les effets secondaires notables rapportés sont quelques dyskinésies légères à modérées et de rares hallucinations visuelles, également de même intensité. Une autre étude randomisée, contrôlée et internationale (OPTIPARK), a prouvé l'efficacité de l'opicapone, un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), à 3 et 6 mois, efficacité évaluée tant par l'impression clinique des prescripteurs que par l'impression subjective des patients.¹⁷ L'intérêt de ce traitement réside notamment dans sa posologie avec une prise quotidienne unique, ainsi que sa bonne tolérance (seulement 10% de dyskinésies et 6% de sécheresse buccale). Rappelons que la MAO-B et la COMT sont les 2 enzymes dégradant la dopamine (elle a 2 voies métaboliques distinctes) et que la prescription d'inhibiteurs de ces enzymes augmente la biodisponibilité de la dopamine au niveau du striatum.

Les traitements de deuxième ligne (appelés aussi «thérapies avancées» de la MPI) sont la stimulation cérébrale profonde (SCP), la pompe sous-cutanée à apomorphine et la pompe intra-intestinale de lévodopa-carbidopa (Duodopa). Une analyse observationnelle internationale a récemment pu montrer l'utilité de la «règle 5-2-1» dans l'identification des patients

avec une MPI avancée nécessitant des traitements de deuxième ligne: dans cette étude, 98% des patients sélectionnés par des cliniciens experts pour un traitement avancé de la MPI prenaient soit 5 doses quotidiennes de dopamine, soit rapportaient au moins 2 heures de phase Off (= phase de blocage) par jour, ou 1 heure de dyskinésies, d'où le nom de cette «règle 5-2-1».¹⁸ Il paraît donc important de rappeler l'intérêt de l'utilisation de cette règle mnémotechnique pour identifier les patients éligibles pour un traitement de deuxième ligne de la MPI et les référer auprès d'un centre expert.

MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

Les nouvelles recommandations suisses pour la prise en charge préhospitalière de l'AVC sont en train d'être publiées: les patients avec un déficit neurologique aigu survenu dans les dernières 24 heures ou lors du réveil devraient être immédiatement acheminés vers la «Stroke Unit» ou le «Stroke Center» le plus proche. Ce n'est qu'en cas de forte suspicion d'occlusion d'un gros vaisseau intracérébral, accessible à la thrombectomie, et si le délai de transport est de moins de 20 minutes, qu'une orientation directe vers un «Stroke Center» est privilégiée.¹⁹

L'efficacité de la thrombectomie précoce a été confirmée pour la première fois dans un pays émergent (le Brésil, étude RESILIENT).²⁰ En revanche, deux études randomisées portant sur la thrombectomie de l'occlusion basilaire n'ont pas montré de bénéfice significatif par rapport au traitement médical (BEST, BASICS). Cependant, dans l'étude BASICS, la thrombectomie précoce semble avoir un bénéfice significatif chez des patients avec présentation clinique initiale plus sévère.^{21,22}

Pour la prévention secondaire précoce après AVC mineur/AIT à haut risque de récurrence et sans source cardiaque majeure, la supériorité de la combinaison aspirine et clopidogrel versus aspirine seule est déjà connue depuis quelques années (études CHANCE et POINT). Dans l'étude THALES, un effet supérieur similaire a pu être démontré pour la combinaison aspirine et ticagrélor, malgré une certaine augmentation du risque hémorragique.²³ Ainsi, une bithérapie pendant 2 à 4 semaines est indiquée chez des patients avec un AVC mineur/AIT à haut risque de récurrence, particulièrement en présence de plaques athéromateuses sténosantes ou instables. Un score du risque hémorragique dans cette situation (S2TOP-BLEED+) a récemment été amélioré et permet d'estimer chez quel patient ce risque pourrait être plus grand que le bénéfice.²⁴ Après cette période de 2 à 4 semaines, une monothérapie antiplaquettaire, de préférence par clopidogrel, est maintenue à long terme.

Toujours en prévention secondaire, une nouvelle étude a confirmé le bénéfice de viser des valeurs de LDL-cholestérol basses après un AVC/AIT en présence d'athérosclérose.²⁵ Suivant les dernières recommandations européennes, nous visons des LDL < 1,4 mmol/l et une réduction d'au moins 50% par rapport à la valeur de base en utilisant un dosage adéquat de statines. Si les cibles ne sont pas atteignables avec une thérapie par statines au dosage maximal toléré, il est recommandé d'ajouter un traitement d'abord par ézétimibe et, si encore insuffisant, par anti-PCSK9 (évolocumab, alirocumab).²⁶

NEURO-IMMUNOLOGIE

De nombreuses avancées en 2020 concernent la NMO-SD (NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorder), qu'elle soit due aux anticorps anti-AQP-4 ou antiglycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline (MOG-AD), deux causes de neuromyélie optique considérées désormais comme deux entités clairement séparées.²⁷

Ainsi, des différences épidémiologiques significatives existent entre les patients avec NMO-SD AQP4+ et MOG-AD: la NMO-SD AQP4+ est plus fréquente en Asie du Sud-Est et chez les Afro-Américains. Le rapport femmes/hommes est de 9/1 et l'âge moyen autour de 40 ans. Au contraire, dans la MOG-AD, il n'y a pas de prépondérance raciale significative observée, le rapport hommes/femmes est de 1/1 et les enfants semblent plus touchés que les adultes.²⁸

Une étude randomisée contrôlée sur l'utilisation du rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, versus placebo dans la NMO-SD a démontré que le rituximab est efficace dans la prévention des poussées inflammatoires, surtout dans les formes anti-AQP4-positives.²⁹ Deux autres traitements immunomodulateurs ont récemment prouvé leur efficacité dans la NMO-SD: ce sont le satralizumab, anticorps monoclonal antirécepteur de l'IL-6 (efficace versus placebo),³⁰ et le tocilizumab (efficace versus azathioprine dans les formes de NMO-SD très actives).³¹ En Suisse, le satralizumab est homologué depuis juillet 2020 en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur dans la NMO-SD chez les adultes et les adolescents, mais uniquement chez les personnes séropositives pour les IgG anti-AQP4.

Concernant la MOG-AD, les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) ou l'azathioprine semblent plus efficaces que le rituximab ou le mycophénolate mofétil, mais ces observations ne sont pas basées sur des études prospectives et devront être confirmées dans le futur.³²

La pandémie de SARS-CoV-2 a sans conteste été l'événement marquant de l'année 2020. Ce virus peut aussi causer des troubles neurologiques tels qu'encéphalites,³³ neuropathies, accidents vasculaires. L'invasion du centre cardiorespiratoire médullaire par le SARS-CoV-2 pourrait contribuer à l'insuffisance respiratoire réfractaire observée chez les patients atteints de Covid-19 en phase critique.³⁴ Le génome viral est indétectable par PCR dans le LCR, écartant une étiologie infectieuse directe. En revanche, on note volontiers une inflammation du LCR et des signes de rupture de la barrière hémato-encéphalique. Des auto-anticorps antineuronaux peuvent être retrouvés, soulevant la question d'une auto-immunité secondaire induite par l'infection virale.³⁵

Le risque d'une infection sévère lors d'une infection à SARS-CoV-2 chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) a également été évalué. Une étude observationnelle rétrospective francophone (incluant le CHUV) sur une cohorte de patients atteints de SEP et d'infection à SARS-CoV-2 (COVI-SEP) a montré que la sévérité du handicap (score EDSS élevé), l'âge avancé et l'obésité étaient les principaux facteurs de risque indépendants pour une infection Covid-19 sévère. La plupart des traitements immunomodulateurs ne semblent

pas associés à une sévérité accrue de l'infection, même s'il reste encore des incertitudes par rapport aux traitements anti-CD20 (ocrelizumab et rituximab) ainsi que pour les traitements inducteurs (alemtuzumab, cladribine). Il faut retenir qu'il n'y a pas d'indication à retarder/arrêter un traitement immunomodulateur chez les patients qui présentent une maladie démyélinisante (très) active.³⁶

Par ailleurs, chez des patients atteints de SEP traités par ocrelizumab, la réponse humorale à des vaccins inactivés, bien qu'atténuée par rapport à celle chez des patients sans traitement ou sous IFN bêta-1a, demeure protectrice. La vaccination des patients sous ocrelizumab avec des vaccins inactivés peut donc être envisagée et le vaccin contre la grippe saisonnière recommandé.³⁷ En revanche, les vaccins vivants ne doivent pas être effectués sous ce traitement.

PATHOLOGIES NEUROMUSCULAIRES

De nouvelles recommandations pour la gestion des douleurs neuropathiques sont parues, avec trois lignes de traitements. Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, tels que la duloxétine et la venlafaxine, la gabapentine et les antidépresseurs tricycliques, sont proposés en première intention (faible à forte recommandation). Il en est de même pour la lidocaïne topique et la stimulation nerveuse électrique transcutanée lors de douleurs neuropathiques focales. La prégabaline, le tramadol et la polythérapie (antidépresseur associé aux gabapentinoïdes), ainsi que les patches de capsaïcine à haute concentration et la toxine botulique, sont désormais proposés en deuxième ligne (faible recommandation d'utilisation). Une troisième ligne, avec faible recommandation, concerne la stimulation magnétique transcrânienne répétée à haute fréquence du cortex moteur, la stimulation de la moelle épinière (polyneuropathie diabétique douloureuse, lombalgies avec échec de la chirurgie) et les opioïdes puissants (en l'absence d'alternative). La psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale et méditation en pleine conscience) est recommandée comme thérapie de deuxième intention et complémentaire. Un algorithme regroupant tous les traitements est proposé.³⁸

Dans la myasthénie auto-immune, l'étude MGTX et son extension à 2 ans confirment l'intérêt de la thymectomie dans la myasthénie avec anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine (anti-RACH). L'analyse post-hoc des données démontre que les patients traités par thymectomie et prednisone sont susceptibles de maintenir une rémission complète même une fois que la prednisone sera sevrée.³⁹

Dans la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), le rituximab est une alternative prometteuse aux traitements immunosuppresseurs actuels dans les sous-types associés à des auto-anticorps anti-noeuds de Ranvier et chez les patients non répondeurs aux perfusions d'immunoglobulines intraveineuses.⁴⁰

La pandémie de Covid-19 ne semble pas avoir induit de rebond épidémiologique du syndrome de Guillain-Barré, bien qu'une augmentation locale en foyer ait été rapportée en Italie et en France, mais sans lien apparent avec l'infection à SARS-CoV2.⁴¹

Les cas rapportés, notamment aux HUG et CHUV, ont été des formes européennes typiques, aiguës, sensitivo-motrices et démyélinisantes.⁴² La pandémie et ses complications sévères ont cependant été à l'origine d'une augmentation de complications neuromusculaires dites des soins intensifs, avec polyneuropathie et myopathie, s'exprimant par des difficultés à l'extubation et par des déficits moteurs prolongés. Un récent article passe en revue ces différents tableaux cliniques, en fournissant aussi des conseils sur l'évaluation du risque lié au Covid-19, la gestion des thérapies immunosuppresseives et la prestation des soins.⁴³ Ont aussi été observées de plus rares complications inflammatoires avec vasculite dans le cadre d'un syndrome de Kawasaki ou de compressions de nerfs crâniens en relation avec la position de décubitus ventral aux soins intensifs.⁴⁴

NEURO-ONCOLOGIE

Les immunothérapies jouent désormais un rôle majeur en oncologie. Ces traitements sont associés à des effets secondaires spécifiques, y compris neurologiques, qu'il est important de reconnaître et traiter précocement. Les effets secondaires des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (Programmed Cell Death 1 (PD1), Programmed Death-Ligand 1 (PDL-1) et Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4)) sont connus depuis plusieurs années, mimant des affections auto-immunes ou paranéoplasiques du système nerveux central (encéphalites auto-immunes, myélites, méningites aseptiques, hypophysites) et périphériques (polyneuropathies, syndromes de Guillain-Barré, myasthénies, myosites et autres). Pour ces patients, il est toujours important d'exclure d'autres étiologies, surtout infectieuses et tumorales, et d'instaurer un traitement immunodépresseur de manière rapide, si indiqué. La première ligne consiste typiquement en des stéroïdes à hautes doses.⁴⁵

CÉPHALÉES

Onze essais randomisés et contrôlés de haute qualité qui comprenaient collectivement 4402 patients ont été inclus dans une récente méta-analyse qui a permis de confirmer l'efficacité et la bonne tolérance des anticorps monoclonaux se liant aux peptides codés par le gène de la calcitonine (anti-CGRP Monoclonal Antibody (mAb)) comme traitement préventif de la migraine. Le profil est similaire pour l'érenumab, le frémnézumab et le galcanézumab.⁴⁶ Pour rappel, ces trois médicaments sont désormais approuvés en Suisse.

Les données sur les événements indésirables vasculaires et la pression artérielle provenant de quatre études, en double aveugle, contrôlées sur l'érenumab et leurs extensions, chez des patients souffrant de migraine chronique ou épisodique ont été intégrées et ont permis de confirmer, avec un niveau d'évidence de classe II, que ce médicament n'augmente pas le risque d'événements vasculaires.⁴⁷

Pour le traitement de la migraine chronique, l'étude FORWARD a démontré que l'onabotulinumtoxine A est au moins aussi efficace que le topiramate dans la prévention de la migraine chronique, en constituant un possible traitement

alternatif qui pourrait être initié en toute sécurité pendant la période de sevrage du topiramate.⁴⁸ Selon l'étude CONTAIN, le yoga, en tant que thérapie complémentaire de la migraine, est supérieur à la thérapie médicale seule. Il peut donc être utile d'intégrer une intervention rentable et sûre comme le yoga dans la gestion de la migraine.⁴⁹

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les recommandations thérapeutiques sur la prise en charge de la douleur neuropathique ont été définies
- De nouveaux médicaments sont disponibles pour le traitement de la maladie de Parkinson
- Les recommandations suisses pour la prise en charge préhospitalière de l'AVC vont être bientôt publiées
- De multiples tableaux neurologiques en lien avec les infections à SARS-CoV2 ont été décrits
- Les anti-CGRP se confirment comme un traitement prometteur pour la prise en charge des migraines

1 **Knopman DS, Petersen RC, Jack CR. A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name. *Neurology* 2019;92:1053-9.

2 Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med* 2020;26:379-86.

3 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.

4 *Quiroz YT, Zetterberg H, Reiman EM, et al. Plasma neurofilament light chain in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:513-21.

5 Maurik IS van, Vos SJ, Bos I, et al. Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *Lancet Neurol* 2019;18:1034-44.

6 Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413-46.

7 Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2020;19:111-2.

8 *Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019;381:2103-13.

9 Afcua-Rapún I, André P, Rossetti AO, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol* 2020;87:22-9.

10 Tomson T, Muraca G, Razaz N. Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:907-13.

11 Meador KJ, Pennell PB, May RC, et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy. *Neurology* 2020;94:e729-40.

12 Irelli EC, Morano A, Cocchi E, et al. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome. *Epilepsia* 2020;61:107-14.

13 Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol* 2020;77:441-50.

14 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al.

Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing. *Neurology* 2019;93:e831-40.

15 Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T, Takahashi R. Value of in vivo α -synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2019;34:1452-63.

16 *Hattori N, Tsuboi Y, Yamamoto A, Sasagawa Y, Nomoto M. Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;75:17-23.

17 *the OPTIPARK investigators, Reichmann H, Lees A, Rocha J-F, Magalhães D, Soares-da-Silva P. Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. *Transl Neurodegener* 2020;9:9.

18 Aldred J, Anca-Herschovitsch M, Antonini A, et al. Application of the "5-2-1" screening criteria in advanced Parkinson's disease: interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag* 2020;10:309-23.

19 Kägi G, Schurter D, Niederhäuser J. Prähospitalphase beim akuten Hirnschlag: Schweizer Leitlinien. *Swiss Med Forum* 2020;epub ahead of print.

20 Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med* 2020;382:2316-26.

21 Liu X, Dai Q, Ye R, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:115-22.

22 Schonewille W. A randomized acute stroke trial of endovascular therapy in basilar artery occlusion. 2020. Disponible sur: www.youtube.com/watch?v=6DoW-dENJ9c

23 Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207-17.

24 Hilken NA, Li L, Rothwell PM, Algra A, Greving JP. Refining prediction of major bleeding on antiplatelet treatment after transient ischaemic attack or ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2020;5:130-7.

25 *Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2019;382:9.

26 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.

2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.

27 Cai MT, Zheng Y, Shen C-H, et al. Evaluation of brain and spinal cord lesion distribution criteria at disease onset in distinguishing NMOSD from MS and MOG antibody-associated disorder: Mult Scler 2020;epub ahead of print.

28 Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol* 2020;11:501.

29 Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:298-306.

30 Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:402-12.

31 Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:391-401.

32 Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology* 2020;95:e111.

33 Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, et al. Two patients with acute meningo-encephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* 2020;27:e43-4.

34 *Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;194:105921.

35 Guilmet A, Maldonado Sootjes S, Sellimi A, et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol* 2020;1-7.

36 *Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2020;77:1079-88.

37 Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple

sclerosis. *Neurology* 2020;95:e1999-e2008.

38 *Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:325-52.

39 Lee I, Kuo H-C, Aban IB, et al. Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial. *Neurology* 2020;95:e755-66.

40 Muley SA, Jacobsen B, Parry G, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2020;61:575-9.

41 Tatu L, Nono S, Grácio S, Koçer S. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: another occasional cluster? *J Neurol* 2020;1-3.

42 Lascano AM, Epiney J, Coen M, et al. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: AIDP variant with favorable outcome. *Eur J Neurol* 2020; epub ahead of print.

43 Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020;94:959-69.

44 Decavel P, Petit C, Tatu L. Tapia syndrome at the time of the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020;95:312-3.

45 Perrinjaquet C, Desbaillets N, Hottinger AF. Neurotoxicity associated with cancer immunotherapy: immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Curr Opin Neurol* 2019;32:500-10.

46 *Deng H, Li G, Nie H, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20:57.

47 Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology* 2020;94:e497-510.

48 Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, et al. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache* 2019;59:1700-13.

49 Kumar A, Bhatia R, Sharma G, et al. Effect of yoga as add-on therapy in migraine (CONTAIN). *Neurology* 2020;94:e2203-12.

* à lire
** à lire absolument

Oncologie

Dr GIOVANNI DEI TOS^{a,*}, Dre ILIANNI GALLI VAREIA^a, Dr ALEXANDRE HUBER^a, Dre BENITA WOLF^a, Dre ANTONELLA DICIOLLA^a,
Dre RUTH GABRIELA HERRERA GOMEZ^a, Dre DOROTHEA WAGNER^a, Dre ANTONIA DIGKLIA^a, Dre HASNA BOUCHAAB^a,
Dre VALÉRIE CRISTINA^a, Dre ATHINA STRAVODIMOU^a, Dr KHALIL ZAMAN^a, Dr APOSTOLOS SARIVALASIS^a, Dr DOMINIK BERTHOLD^a,
Pre SOLANGE PETERS^a, Dre CLAIRE PERRINJAQUET^{a,*}, Dr JONAS KLOEPPER^{a,*} et Dr JEREMY JANKOVIC^{a,*}

Rev Med Suisse 2021; 17: 201-5

La pandémie de Covid-19 survenue début 2020 dans le monde entier aura bouleversé notre pratique quotidienne et nos habitudes. Heureusement, sur le plan thérapeutique, l'année 2020 apporte également son lot de nouvelles approches et combinaisons thérapeutiques ainsi que l'introduction de nouvelles molécules, permettant d'améliorer le pronostic vital et la qualité de vie de nos patients, dans de nombreux domaines. Cet article résume les dernières avancées et nouveautés oncologiques de l'année 2020 dans les domaines suivants: poumon, sein, sphère digestive, gynécologique, urologique et ORL.

2020 oncology update

The COVID-19 pandemic that has swept around the world in early 2020 has changed our daily practice and habits. Fortunately, however, 2020 also brings its share of new approaches and therapeutic combinations as well as new therapies. These advances are improving the outcomes and quality of life of our patients across the spectrum of oncological diseases. This article summarises the latest oncological advances and novelties for 2020 in the following tumor entities: lung, breast, digestive, gynecological, urological and ENT.

CANCER DU POUMON

L'immunothérapie, par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, se concrétise comme une option de première ligne incontournable pour le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) métastatiques. En effet, le suivi à 3 ans de l'étude CheckMate 227¹, présenté au meeting annuel de l'American Society of Clinical Oncology de 2020 (ASCO 2020), confirme le bénéfice durable et significatif en termes de taux de réponses et de survie globale (SG), avec la double immunothérapie par nivolumab (anti-PD-1) et ipilimumab (anti-CTLA-4) comparée à la chimiothérapie de première ligne, et ceci indépendamment de l'expression de PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1).

La combinaison d'une immunothérapie par nivolumab et ipilimumab à 2 cycles de chimiothérapie de première ligne à

base de sels de platine a montré également une efficacité antitumorale et un bénéfice de SG par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine seule, dans l'étude de phase III CheckMate 9LA², encore une fois indépendamment de l'expression de PD-L1.

L'association en première ligne de l'atézolizumab (anti-PD-L1) et du tiragolumab (anti-TIGIT: T cell Immunoreceptor with Immunoglobulin (Ig) and Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibition Motif (ITIM) Domains) a démontré des résultats prometteurs dans l'étude de phase II CITYSCAPE³ comparée à l'atézolizumab plus placebo pour les traitements des CPNPC métastatiques exprimant le PD-L1 sur plus que 50% de cellules tumorales. Le taux de réponses est de l'ordre de 66% pour le bras expérimental versus 24% pour le bras contrôle, avec une médiane de survie sans progression (mSSP) de 4,04 mois versus 3,58 mois. L'étude de phase III SKYSCRAPER est en cours de recrutement, notamment dans notre service.

Pour les stades précoces (IB, II et IIIA), chez 10% des patients atteints d'un CPNPC avec mutation activatrice du gène EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), qui ont subi une résection complète de la tumeur primitive et ont reçu une chimiothérapie adjuvante si indiquée, l'introduction d'osimertinib, inhibiteur oral de tyrosine kinase (TKI), a significativement amélioré la survie sans progression (SSP) par rapport au placebo (89 vs 53% à 2 ans) selon les résultats de l'étude de phase III ADAURA⁴, définissant un nouveau potentiel standard pour ces patients, avec réduction de 80% du risque de récurrence ou de décès. Ce bénéfice est observé indépendamment de l'administration ou pas de la chimiothérapie adjuvante. L'osimertinib améliore également la SSP au niveau cérébral comparé au placebo avec un HR (hazard ratio) de 0,18. Cette étude très positive définit un nouveau standard pour ces patients.

CANCER DU SEIN

Deux grandes études prospectives, TAILORx et MINDACT⁵, ont confirmé la capacité des signatures génomiques, Oncotype DX et MammaPrint, de sélectionner les patientes pouvant éviter la chimiothérapie adjuvante sans augmenter leur risque de rechute métastatique.

Pour les cancers HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) positifs, l'étude TRAIN-2⁶ soutient les précédentes données de l'étude BCIRG-006 démontrant que les schémas de chimiothérapie néoadjuvante associant taxane et carboplatine peuvent se substituer aux régimes séquentiels d'anthracycline-taxane avec moins de risques de cardiotoxicité. En situation métastatique, l'étude HER2CLIMB⁷ a montré que l'adjonction

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne
giovanni.dei-tos@chuv.ch | ilianna.galli-vareia@chuv.ch
alexandre.huber@chuv.ch | benita.wolf@chuv.ch
antonella.diciolla@chuv.ch | gabriela.herrera-gomez@chuv.ch
dorothea.wagner@chuv.ch | antonia.digklia@chuv.ch
hasna.bouchaab@chuv.ch | valerie.cristina@chuv.ch
athina.stravodimou@chuv.ch | khalil.zaman@chuv.ch
apostolos.sarivalasis@chuv.ch | dominik.berthold@chuv.ch
solange.peters@chuv.ch | claire.perrinjaquet@chuv.ch
jonas.kloepper@chuv.ch | jeremy.jankovic@chuv.ch

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

du tucatinib, inhibiteur du HER2, à l'association capécitabine-trastuzumab améliorait la mSSP et la SG médiane (mSG), y compris chez les patientes avec métastases cérébrales.

L'inhibiteur de PI3K, alpelisib, ajouté à l'hormonothérapie, améliore la mSSP lors de cancers hormono-sensibles avec mutation du *PIK3CA*. Le bénéfice est présent même chez les patientes prétraitées par des inhibiteurs de CDK4/6, selon l'étude BYLieve.⁸ Un effet indésirable fréquent est l'hyperglycémie.

L'immunothérapie confirme sa place dans le traitement des cancers du sein triple négatifs en association avec la chimiothérapie. Les études IMpassion130 et, plus récemment KEYNOTE-355,⁹ ont montré une amélioration de la mSSP en présence d'une expression de PD-L1. En situation néoadjuvante, l'immunothérapie augmente aussi le taux de réponses pathologiques complètes de 51,2 à 64,8%, selon l'étude KEYNOTE-522.

CANCERS DIGESTIFS

Pour les tumeurs coliques métastatiques avec instabilité des microsatellites (MSI-H), l'étude KEYNOTE-177¹⁰ a montré une SSP de 16,5 mois avec pembrolizumab (anticorps anti-PD-1), versus 8,2 mois avec une chimiothérapie standard (HR: 0,6; p = 0,0002), et a établi l'immunothérapie comme le nouveau traitement standard de première ligne dans cette catégorie de patients.

Pour les cancers du rectum localement avancés, 2 études actuelles démontrent le bénéfice significatif de l'ajout d'une chimiothérapie systémique au traitement néoadjuvant: dans l'étude PRODIGE 23,¹¹ 3 mois de mFOLFIRINOX avant une radiochimiothérapie avec capécitabine ont amélioré la survie sans signe de maladie à 3 ans (HR: 0,69; p = 0,034), alors que dans l'étude RAPIDO,¹² une radiothérapie courte (5 × 5Gy) suivie d'une chimiothérapie par CAPOX pendant 3 mois a retardé la progression oncologique à 3 ans d'une manière significative (HR: 0,76; p = 0,02) comparée à la radiochimiothérapie standard actuelle.

L'année 2020 établit un nouveau standard en première ligne pour les patients avec carcinome hépatocellulaire avancé et fonction hépatique conservée (score Child A). Selon l'étude de phase III IMBRAVE150,¹³ l'association des 2 anticorps atézolizumab et bévécizumab anti-VEGF, bloquant l'angiogenèse tumorale) a démontré un avantage statistiquement significatif par rapport au sorafénib avec un bénéfice sur la SG (HR: 0,58; p = 0,0006) et la SSP (HR: 0,59; p < 0,0001). De plus, la combinaison a démontré un bénéfice clair sur la qualité de vie en retardant l'apparition des symptômes.

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

L'année 2020 a été marquée par des avancées considérables dans le traitement du cancer tubo-ovarien récidivant platine sensible.

Dans l'étude de phase III DESKTOP III,¹⁴ 407 patientes ont été randomisées entre une cytoréduction chirurgicale de la récurrence, suivie d'un traitement de chimiothérapie systémique et un traitement systémique standard. Les patientes incluses

étaient toutes positives pour les critères du Groupe de travail d'oncologie gynécologique (AGO): indice de performance à 0, cytoréduction primaire complète et ascite inférieure à 500 cc.

La cytoréduction a permis une amélioration significative de la SG de 46,2 à 53,7 mois. Celle-ci est principalement influencée par la radicalité du geste chirurgical, avec une survie de 60,7 mois pour le sous-groupe complètement réséqué versus 28,8 mois pour le sous-groupe avec une chirurgie incomplète.

Dans le même contexte mais en utilisant des critères de sélection plus étendus incluant le PET-CT (iMODEL), l'étude de phase III SOC1¹⁵ a rapporté une amélioration de la SSP, en cas de cytoréduction chirurgicale de la récurrence, de 5,5 mois. La SSP dépendait également de la radicalité de l'opération, avec 19,1 mois en cas de chirurgie complète versus 12,6 mois. Le résultat de la SG de l'étude n'est pas encore connu.

Les 2 études soulignent l'importance de la sélection préopératoire des patientes candidates à une cytoréduction complète de la récurrence. En effet, seules les patientes pouvant être réséquées complètement bénéficient de cette approche. En revanche, comme rapporté par DESKTOP III, pour les patientes opérées mais avec résidu tumoral, l'approche peut s'avérer délétère, avec une survie significativement inférieure comparée à celle des patientes opérées de façon complète mais aussi à celles qui n'ont pas été opérées.

CANCERS DE LA PROSTATE ET UROTHÉLIAUX

Le traitement antihormonal de deuxième génération prend une place de plus en plus précoce dans la prise en charge du cancer de la prostate. En effet, l'apalutamide plus traitement antiandrogénique (ADT) et le darolutamide plus ADT versus placebo et ADT prolongent la survie sans métastase chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé et résistant à la castration.^{16,17}

Le nouveau standard de traitement de première ligne pour les maladies métastatiques sensibles à la castration est l'association de l'ADT avec l'une de ces 3 molécules: abiratérone, enzalutamide ou apalutamide.¹⁸⁻²¹

Dans le cas d'un cancer métastatique et résistant à la castration, et après traitement avec le docétaxel, le cabazitaxel améliore la SSP et la SG sans ajouter de toxicité en comparaison avec l'enzalutamide ou l'abiratérone plus prednisone.²²

Concernant le traitement personnalisé, les patients porteurs de mutations somatiques de *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated) bénéficient d'un traitement par inhibiteur de PARP, comme l'olaparib, en présentant une augmentation de la SSP et de la SG en comparaison au placebo.²³

Le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, une nouvelle molécule radioactive, qui se lie au récepteur PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) a montré une amélioration de la SSP dans une étude de phase II.²⁴

Chez les patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique, l'immunothérapie augmente la SSP et la SG quand

elle est associée à une chimiothérapie de première ligne par platine²⁵ ainsi qu'en traitement de maintenance après la chimiothérapie.²⁶

CANCER DE LA SPHÈRE ORL

Le traitement standard de première ligne du carcinome épidermoïde (CE) ORL récidivant/métastatique était jusqu'à présent une combinaison de chimiothérapie (platine + 5-FU) et de l'anticorps EGFR cétuximab (étude EXTREME).²⁷ L'immunothérapie était réservée à la deuxième ligne, c'est-à-dire lors d'une progression sous platine ou dans les 6 mois après ce traitement. Toutefois, les résultats de l'étude de phase III KEYNOTE-048²⁸ ont changé la donne. Évalué en monothérapie et en combinaison avec la chimiothérapie (platine + 5-FU), le pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) améliore la SG comparé au traitement standard (chimiothérapie + cétuximab). En particulier, la combinaison pembrolizumab + chimiothérapie montre un bénéfice de survie chez les patients dont la tumeur exprime le récepteur PD-L1 (défini par un score CPS (Combined Positive Score) ≥ 1) de 13,6 mois versus 10,4 mois (HR: 0,65; $p < 0,0001$) à l'analyse finale. Ces données ont conduit à l'enregistrement par Swissmedic en mars 2020 du pembrolizumab dans cette indication.

Concernant le CE ORL localement avancé, traité à visée curative par chirurgie puis radiochimiothérapie adjuvante, l'étude de phase III JCOG1008²⁹ présentée au congrès annuel de l'ASCO 2020 montre que le cisplatine hebdomadaire 40 mg/m² n'est pas inférieur, en termes de survie, au traitement standard (cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines), avec

une diminution des toxicités (notamment hématologiques, rénales et otologiques), faisant de cette approche le nouveau standard dans cette indication.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'immunothérapie, parfois combinée avec la chimiothérapie, ne cesse d'améliorer les bénéfices en termes de survie globale lors de cancers pulmonaires métastatiques
- Dans le domaine du cancer du sein, les signatures génomiques permettent de mieux sélectionner les patientes en situation adjuvante afin de choisir celles qui pourraient éviter une chimiothérapie
- La combinaison d'atézolizumab et de bévécizumab représente la nouvelle option de première ligne pour les carcinomes hépatocellulaires avec fonction hépatique conservée
- Une cytoréduction chirurgicale complète lors de la récurrence d'un cancer tubo-ovarien récidivant platine sensible améliore significativement la survie globale
- Lors d'un cancer prostatique métastatique sensible à la castration, il convient d'associer un traitement antiandrogénique et un traitement antihormonal de deuxième génération (abiraterone, enzalutamide ou apalutamide)
- La combinaison immunothérapie + chimiothérapie augmente la survie des patients présentant un cancer ORL récidivant/métastatique PD-L1 positif

1 **Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):9500.

2 **Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/ recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):9501.

3 Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):9503.

4 Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB – IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.18):LBA5-LBA.

5 Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.

6 Van Ramshorst MS, van der Voort A,

van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1630-40.

7 Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597-609.

8 Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol* 2020;38:1006.

9 **Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):1000.

10 *Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.18):LBA4-LBA.

11 Conroy T, Lamficheh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):4007.

12 Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):4006.

13 Sparks MA, Burgers PM, Galletto R. Pif1, RPA and FEN1 modulate the ability of DNA polymerase delta to overcome protein barriers during DNA synthesis. *J Biol Chem* 2020;295:15891-91.

14 Du Bois A, Sehoul J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/EN-GOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):6000.

15 Zang R, Zhu J, Shi T, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):6001.

16 Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic,

Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46.

17 *Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):5516.

18 Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2974-86.

19 Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.

20 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31.

21 Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700.

22 De Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate

- Cancer. N Engl J Med 2019;381:2506-18.
- 23 *De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2020;382:2091-102.
- 24 Hofman MS, Emmett L, Sandhu SK, et al. TheraP: A randomised phase II trial of 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). J Clin Oncol 2020;38(Suppl.15):5500.
- 25 **Galsky MD, Arijia JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020;395:1547-57.
- 26 Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. J Clin Oncol 2020;38:LBA1-LBA.
- 27 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2008;359:1116-27.
- 28 **Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394:1915-28.
- 29 Kiyota N, Tahara M, Fujii H, et al. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). J Clin Oncol 2020;38(Suppl.15):6502-.
- 30 Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. LBA16 IMpassion130: Final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2020;31(Suppl.4):S1148.
- 31 *Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2020;382:810-21.

* à lire

** à lire absolument

	ANNEXE	Résumé des études cliniques	
--	---------------	------------------------------------	--

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; CHT: chimiothérapie; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; MSI-H: Microsatellite Instability-high; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; *PIK3CA*: Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; RT: radiothérapie; SG: survie globale; SSM: survie sans métastases; SSP: survie sans progression; TRC: taux de réponse complète; TRG: taux de réponse globale; TTT: traitement.

Études (référence)	Contexte	Traitement	Résultat
Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC)			
CHECKMATE 227 (update à 3 ans) ¹	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer métastatique EGFR/ <i>ALK</i> non muté	Nivolumab + ipilimumab	Prolongation de la SG
CHECKMATE 9LA ²	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer avancé ou récidivant, EGFR/ <i>ALK</i> non muté	Nivolumab + ipilimumab + CHT	Prolongation de la SG, indépendamment du PD-L1
CITYSCAPE ³	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer non résécable localement avancé ou métastatique, EGFR/ <i>ALK</i> non muté	Atézolizumab + tiragolumab	Augmentation du TRG
ADAURA ⁴	TTT adjuvant, cancer IB-IIIa, EGFR muté	Osimertinib	Prolongation de la SSP, réduction de récurrence, décès
Cancer du sein			
HER2CLIMB ⁷	Cancer métastatique HER2 muté, prétraité	Tucatinib + capécitabine + trastuzumab	Prolongation de la SG
BYLIEVE ⁸	Cancer métastatique prétraité, mutation de <i>PIK3CA</i>	Alpérisib + hormonothérapie	Prolongation de la SSP
IMPASSION130 ³⁰	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer métastatique triple négatif	Atézolizumab + CHT	Prolongation de la SSP
KEYNOTE-355 ⁹	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer métastatique triple négatif	Pembrolizumab + CHT	Prolongation de la SSP
KEYNOTE-522 ³¹	TTT néoadjuvant, cancer triple négatif précoce	Pembrolizumab + CHT	Meilleur TRC pathologique
Hépatocarcinome			
IMBRAVE150 ¹³	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer métastatique	Atézolizumab + bévacizumab	Prolongation de la SG
Cancer colorectal			
KEYNOTE-177 ¹⁰	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer métastatique, MSI-H	Pembrolizumab	Prolongation de la SSP, SG pas atteinte
PRODIGE 23 ¹¹	TTT néoadjuvant	mFOLFIRINOX	Meilleur TRC pathologique, prolongation de la SSM
RAPIDO ¹²	TTT néoadjuvant	RT courte suivie de CHT par CAPOX	Prolongation de la SSP
Cancer tubo-ovarien			
DESKTOP III/ENGOT-OV ¹⁴	Récidive	Cytoréduction chirurgicale de la récurrence	Prolongation de la SG
SOC1/SGOG-OV2 ¹⁵	Récidive	Cytoréduction chirurgicale de la récurrence	Prolongation de la SSP
Cancer de la prostate			
SPARTAN ¹⁷	TTT pour cancer non métastatique, résistant à la castration	Apalutamide	Prolongation de la SG
PROFOUND ²³	TTT pour cancer métastatique, résistant à la castration	Olaparib	Prolongation de la SSP
Cancer urothélial			
IMVIGOR130 ²⁵	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer métastatique	Atézolizumab	Prolongation de la SSP
JAVELIN BLADDER 100 ²⁶	TTT de maintenance après TTT de 1 ^{re} ligne, cancer métastatique	Avélumab	Prolongation de la SG
Carcinome épidermoïde ORL			
KEYNOTE-048 ²⁸	TTT de 1 ^{re} ligne, cancer récidivant/métastatique	Pembrolizumab + CHT	Prolongation de la SG
JCOG1008 ²⁹	TTT adjuvant	Cisplatine hebdomadaire + RT	SG non inférieure, moindre toxicité, comparée à cisplatine aux 3 semaines + RT

Ophtalmologie

Manifestations du Covid-19

Dr FLORENCE HOOGEWOUD^a, Pr THOMAS J. WOLFENBERGER^a et Pr YAN GUOX-CROSIER^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 206-8

La manifestation oculaire la plus fréquente du SARS-CoV-2 est une conjonctivite. Elle est retrouvée dans 1 à 3% des cas et est généralement d'évolution bénigne. Dans le cas de conjonctivite mais aussi chez les patients asymptomatiques au niveau oculaire, le virus peut être retrouvé par PCR dans les larmes/le frottis conjonctival. Une transmission par la conjonctive reste toutefois incertaine. Par mesure de précaution, le port de lunettes de protection est recommandé. Les atteintes ophtalmologiques sévères de type thromboembolique peuvent être retrouvées dans le cadre de la coagulopathie liée au Covid-19. Dans ces cas, une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire. Des événements oculaires graves peuvent également être indirectement liés au Covid-19 chez les patients sous ventilation aux soins intensifs.

Ocular manifestations of Covid-19

The most frequent ocular manifestation of the SARS-CoV-2 is a conjunctivitis. It is found in 1-3% of patients and has unusually a benign course. In those patients but also in patients without ocular involvement, the virus can be detected by PCR in conjunctival swabs or in the tears. Whereas the presence of the virus in the conjunctiva is proven, its transmission through the conjunctiva is still discussed. Despite the poor level of evidence, the use of protective eyewear is recommended. Ocular thromboembolic events have been described in Covid-19. They can be found in the context of the Covid-related coagulopathy. A multidisciplinary approach should be provided in these cases. In the ICU, severe ocular complications might be indirectly related to Covid-19 in ventilated patients.

INTRODUCTION

Le Covid-19 a très certainement bouleversé l'année 2020 avec probablement des conséquences sur les années prochaines. Ce virus couronné, en raison de sa forte contagiosité, aura réussi à s'immiscer dans les relations humaines, dans les contacts médecin-patient, et a imposé une adaptation des pratiques médicales. Depuis le début de l'année, plus de 50 000 articles scientifiques ont été publiés sur le sujet. Et malgré cette profusion d'articles, la compréhension du Covid-19 est très largement lacunaire. Les ophtalmologues étant particulièrement exposés, comme tous les médecins travaillant à proximité de la sphère ORL, cette maladie a fait l'objet d'une surveillance particulière. Quelques points méritent notre attention et seront discutés dans cet article.

^aHôpital ophtalmique Jules-Gonin, Fondation asile des aveugles, Université de Lausanne, 1005 Lausanne
florence.hoogewoud@fa2.ch | thomas.wolfenberger@fa2.ch
yan.guex@fa2.ch

LE VIRUS

Le SARS-CoV-2, responsable du Covid-19, est un virus de la famille des coronavirus. Il existe quatre coronavirus humains endémiques (HCoV-229E, -OC43, -NL63 et -HKU1) responsables de près de 15 à 30% des infections communes des voies respiratoires.¹ Cependant, les trois coronavirus responsables des épidémies récentes (le SARS-CoV-1 pour le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2003, le MERS-CoV pour le syndrome respiratoire du Moyen-Orient dès 2012 et le SARS-CoV-2 pour l'épidémie actuelle de Covid-19) ne partagent pas les caractéristiques génétiques des coronavirus humains endémiques. Leurs origines seraient animales, plus précisément d'un virus endémique chez la chauve-souris avec lequel ils partagent 96% de leur génome.² Le transfert du pathogène zoonotique à l'être humain s'est fait par des hôtes intermédiaires. Alors que l'hôte intermédiaire a pu être identifié pour le MERS-CoV et le SARS-CoV-1 (le chameau pour l'un et la civette masquée pour l'autre), celui du SARS-CoV-2 reste incertain. Le pangolin a été suspecté comme hôte intermédiaire car le coronavirus l'infectant présente cinq acides aminés identiques au SARS-CoV-2 et responsables de l'interaction avec le récepteur 2 de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA2).³ La liaison à ce récepteur étant considérée comme la clé pour l'infection humaine.

CONJONCTIVITE ET CONTAMINATION PAR LA CONJONCTIVE

La contamination par le SARS-CoV-2 se fait principalement par contact direct (gouttelettes ou aérosol) ou indirect (par le contact de surface infectée) avec les muqueuses des voies respiratoires. Devant l'observation de rougeurs oculaires chez des patients Covid-19, une contamination par la conjonctive a été évoquée. Une méta-analyse regroupant plus de 1000 patients décrit la présence d'une hyperémie conjonctivale chez 1,1% de ceux présentant un Covid-19, le taux de conjonctivite étant plus important en cas de Covid-19 sévère (3% dans les Covid-19 sévères versus 0,7% dans les modérés).⁴

Les conjonctivites en lien avec le Covid-19 associent les signes d'hyperémie conjonctivale, chémosis, augmentation des sécrétions et épiphora. Il n'y a pas de signe permettant de distinguer une conjonctivite à SARS-CoV-2 d'une autre étiologie virale.⁵

Suite à la description clinique de conjonctivites dans le Covid-19, des PCR (réactions en chaîne de la polymérase) ont été effectuées sur les larmes et des frottis conjonctivaux. Bien que des cas de PCR positives aient été démontrés autant chez des patients présentant une conjonctivite que chez d'autres

n'ayant aucun symptôme oculaire, le rendement de cette investigation reste faible.^{6,7} Une méta-analyse regroupant les résultats de PCR effectuées sur les larmes ou le frottis conjonctival de 298 patients présentant un Covid-19 retrouve un taux de positivité de 1%.⁸

La présence du virus dans la conjonctive ne suffit toutefois pas à prouver une contamination par cette membrane. En effet, des analyses immunohistochimiques faites sur des conjonctives saines et malades ne montrent pas d'expression de l'ECA2 ni de ces corécepteurs supposés être nécessaires à la pénétration cellulaire par le virus.⁹ Il est donc peu probable que le virus puisse pénétrer directement la conjonctive. La présence du virus dans les PCR pourrait être expliquée dans un contexte de virémie ou alors par la contamination directe d'une gouttelette. A contrario, une étude rétrospective démontre une proportion plus faible de porteurs de lunettes chez les patients hospitalisés pour Covid-19 par rapport à la population générale (5,8 versus 31,5%) et argumente donc qu'une protection oculaire diminue le risque de contagion.¹⁰ La compréhension du virus étant pour l'instant encore incomplète, le principe de précaution prévaut actuellement et il est recommandé de porter des lunettes de protection lors d'un contact avec une personne contaminée.¹¹

COVID-19 ET SÈCHESSE OCULAIRE

Dans le contexte de la pandémie, le nombre de consultations pour sécheresse oculaire s'est accru. L'étiologie de cette sécheresse oculaire semble multifactorielle. L'augmentation du temps d'écran en lien avec le télétravail et le confinement semble jouer un rôle important.¹² Un masque mal porté peut créer un jet d'air dans la région oculaire et favoriser l'évaporation des larmes. L'infection par le SARS-CoV-2 a également été évoquée dans une étude rétrospective comme source de sécheresse oculaire même en l'absence de conjonctivite.¹³

COMPLICATIONS OCULAIRES AUX SOINS INTENSIFS

Il faut être attentif aux complications oculaires des patients sous ventilation aux soins intensifs. Les kératites d'exposition et par extension les kératites infectieuses sont des atteintes sévères potentiellement cécitantes. Une sensibilisation du personnel des soins intensifs et la mise en place de protocoles de soins avec lubrification, fermeture des paupières et détection précoce des atteintes cornéennes permettent de prévenir ces complications.

La position ventrale, beaucoup utilisée dans la prise en charge des patients Covid-19, est associée à des risques supplémentaires. Des cas de neuropathies optiques ischémiques antérieures, de glaucomes aigus par fermeture de l'angle ou encore d'occlusions vasculaires ont été décrits.¹⁴

COAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU COVID-19

Plusieurs types d'atteintes oculaires vasculaires ont été décrits en association avec le Covid-19: des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCr), une papillophlébite et une

occlusion de l'artère centrale de la rétine.¹⁵⁻¹⁸ Ces atteintes entrent dans le cadre de la coagulopathie associée au Covid-19 (CAC). En effet, jusqu'à 30% des patients hospitalisés aux soins intensifs présentent des complications thromboemboliques, multipliant ainsi leur risque de mortalité par 5,4.¹⁹ La pathophysiologie de la CAC repose sur plusieurs facteurs: premièrement, le SARS-CoV-2 infecte directement les cellules endothéliales vasculaires par l'intermédiaire de l'ECA2. Cette infection directe induit l'inflammation, l'apoptose et une diminution de l'activité antithrombotique endothéliale. De plus, dans les formes sévères du Covid-19, le SARS-CoV-2 induit un choc cytokinique et un syndrome d'activation macrophagique (MAS). Dans cet état d'hyperactivation des cellules immunitaires, de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires (TNF, interleukines 6 (IL-6), 1bêta (IL-1β)) sont sécrétées et une réaction inflammatoire systémique majeure est déclenchée.²⁰ Ces cytokines pro-inflammatoires, en induisant entre autres des facteurs tissulaires, provoquent un état procoagulant. Le bilan biologique révèle classiquement une augmentation des D-dimères, du facteur VIII et du facteur von Willebrand (VWF).²¹ Contrairement à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (classiquement décrite dans les sepsis sévères), la CAC se distingue par l'absence de thrombocytopénie et par un temps de prothrombine normal.²¹ L'apparition d'un événement thromboembolique oculaire dans le cadre d'un Covid-19 doit faire suspecter à l'ophtalmologue la présence d'une CAC. Dans ce contexte, il est recommandé d'effectuer un bilan à la recherche d'hypercoagulabilité. Le peu de cas décrits dans la littérature ne permet pas d'établir des recommandations thérapeutiques. Une prise en charge interdisciplinaire et discutée au cas par cas semble être nécessaire.

CONCLUSION

Bien que le Covid-19 monopolise des milliers de chercheurs au niveau mondial, ce virus reste largement incompris. Une conjonctivite est retrouvée chez 1 à 3% des patients infectés. Malgré le fait que la présence du virus dans la conjonctive ait été démontrée par PCR, une transmission par la conjonctive n'est pas encore prouvée. Pourtant, le port de lunettes de protection reste, par mesure de précaution, indiqué. Au niveau oculaire, le Covid-19 peut créer des événements thromboemboliques, bien que ces manifestations soient rares. Elles peuvent entrer dans le cadre de la coagulopathie associée au Covid-19 et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire. Les effets à long terme de l'infection sont encore inconnus.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Au vu de l'absence de récepteurs à l'enzyme de conversion de l'angiotensine au niveau conjonctival, une transmission du virus par la conjonctive est peu probable mais ne peut être exclue. Par précaution, le port de lunettes de protection reste recommandé
- En présence d'un événement thromboembolique, un bilan à la recherche d'hypercoagulabilité doit être effectué. Celui-ci comprend les dosages suivants: D-dimères, facteurs VIII et von Willebrand, thrombocytes, temps de prothrombine. Une prise en charge pluridisciplinaire doit être faite

- 1 Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis [En ligne]. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P. Coronaviruses. Methods in Molecular Biology. New York: Springer New York, 2015; p. 1-23. Disponible sur : link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- 2 *Meylan P. Origine de SARS-CoV-2 : le probable et le possible. Rev Med Suisse 2020;16:875.
- 3 Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. Pathology [En ligne]. 2020. Disponible sur : biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.19.950253.
- 4 Loffredo L, Pacella F, Pacella E, et al. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. J Med Virol 2020;92:1413-4.
- 5 Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol 2020;138:575-8.
- 6 Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol 2020;92:589-94.
- 7 Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. Ophthalmology [En ligne]. 2020. Disponible sur : medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.11.20021956.
- 8 Ulhaq ZS, Soraya GV. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020;258:1351-2.
- 9 **Lange C, Wolf J, Auw-Haendrich C, et al. Expression of the COVID-19 receptor ACE2 in the human conjunctiva. J Med Virol 2020;epub ahead of print.
- 10 Zeng W, Wang X, Li J, et al. Association of daily wear of eyeglasses with susceptibility to coronavirus disease 2019 infection. JAMA Ophthalmol [En ligne]. 2020;138:1196-9. Disponible sur : jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2770872.
- 11 Li JPO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. Br J Ophthalmol 2020;104:297-8.
- 12 Giannaccare G, Vaccaro S, Mancini A, Scorgia V. Dry eye in the COVID-19 era: How the measures for controlling pandemic might harm ocular surface. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020;258:2567-8.
- 13 Hong N, Yu W, Xia J, et al. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. Acta Ophthalmol 2020;epub ahead of print.
- 14 Sanghi P, Malik M, Hossain IT, Manzouri B. Ocular complications in the prone position in the critical care setting: The COVID-19 pandemic. J Intensive Care Med 2020;epub ahead of print.
- 15 Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, et al. Impending central retinal vein occlusion in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Ocul Immunol Inflamm 2020;28:1290-2.
- 16 Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. Indian J Ophthalmol 2020;68:2291-3.
- 17 Acharya S, Diamond M, Anwar S, Glaser A, Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. IDCases 2020;21:e00867.
- 18 Insausti-García A, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, López Vázquez Á, Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. Eur J Ophthalmol 2020;epub ahead of print.
- 19 *Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb Res 2020;191:148-50.
- 20 Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. Inflamm Regen 2020;40:19.
- 21 **Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. Inflamm Res 2020;69:1181-9.

* à lire

** à lire absolument

Pneumologie

Dre ALINE SCHMIT^a, Dr IVAN GUERREIRO^a, Dr JÉRÔME PLOJOUX^a, Pr JEAN-PAUL JANSSENS^a et Dr DAN ADLER^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 209-13

Dans cette revue de la littérature médicale récente, nous avons identifié quatre sujets d'intérêts pour les lecteurs de la *Revue Médicale Suisse*. L'utilisation de médicaments antifibrotiques dans les maladies pulmonaires interstitielles sera bientôt étendue à un phénotype étiqueté «maladie pulmonaire interstitielle fibrosante progressive». Des recommandations consensuelles pour un algorithme de traitement dans la sarcoïdose pulmonaire ont été publiées. De nouvelles directives pour la ventilation non invasive dans la BPCO et le syndrome d'obésité-hypoventilation sont disponibles en Suisse et sont conformes aux recommandations internationales. De nouveaux traitements ciblant l'activité protéique CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sont disponibles et pourraient devenir une option thérapeutique pour 85% des patients atteints de mucoviscidose en Suisse.

Novel therapies in respiratory management

In this review of the recent medical literature, we have identified 4 topics of interest for the readers of Revue Médicale Suisse. Use of antifibrotic drugs in interstitial lung diseases will soon be extended to a phenotype labeled «progressive fibrosing interstitial lung disease» (PF-ILD). While awaiting for evidence-based treatment, consensual recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis has been published. New guidance for non-invasive ventilation in COPD and obesity-hypoventilation syndrome are available in Switzerland and are in line with international recommendations. New treatments targeting CFTR protein activity have become available and could become a therapeutic option for up to 85% of cystic fibrosis patients in Switzerland.

INTRODUCTION

Pour les acquisitions thérapeutiques 2020 en pneumologie, quatre sujets ont retenu notre attention: la place des traitements antifibrotiques en dehors de la fibrose pulmonaire idiopathique; un consensus d'expert pour guider le traitement de la sarcoïdose; une meilleure définition des indications de ventilation non invasive (VNI) dans la BPCO et le syndrome d'obésité-hypoventilation (SOH); et l'arrivée d'un nouveau traitement ciblant l'activité de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) qui vient compléter la gamme des traitements modulateurs dans la mucoviscidose.

^aService de pneumologie, Département des spécialités de médecine, HUG
1211 Genève 14
aline.schmit@hcuge.ch | ivan.guerreiro@hcuge.ch | jerome.plojoux@hcuge.ch
jean-paul.janssens@hcuge.ch | dan.adler@hcuge.ch

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES

Traitements antifibrotiques dans le phénotype «Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease»

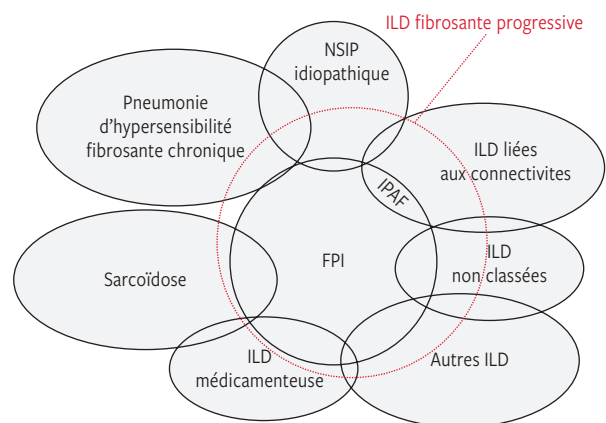
Bien que ce phénotype soit identifié par le clinicien depuis de nombreuses années, il n'a été précisé dans la littérature pneumologique que récemment.^{1,2} Les pneumopathies interstitielles de type PF-ILD (Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease) sont caractérisées par un comportement clinique semblable à celui de la fibrose pulmonaire idiopathique avec un déclin fonctionnel, une progression radiologique et une mortalité précoce malgré un traitement de la maladie de base bien conduit.^{2,3} (figure 1). À l'heure actuelle, il est estimé aux États-Unis que 18 à 23% des pneumopathies interstitielles, en dehors de la fibrose pulmonaire idiopathique, développeront une fibrose progressive.⁴

Les deux traitements antifibrotiques disponibles sur le marché depuis 2014 sont le nintédanib (Ofev) et la pirféridone (Esbriet). Leur utilisation est désormais bien établie dans la fibrose pulmonaire idiopathique pour réduire la vitesse du déclin fonctionnel, les hospitalisations et probablement la mortalité.⁵⁻⁷

L'efficacité des traitements antifibrotiques dans la PF-ILD n'a en revanche été démontrée que récemment. L'étude SENSICIS a randomisé 576 patients suivis pour une pneumopathie interstitielle de phénotype PF-ILD dans le cadre d'une sclérodémie systémique pour recevoir le nintédanib ou un

FIG 1 Représentation schématique des pneumopathies interstitielles diffuses associées au phénotype fibrosant progressif

FPI: fibrose pulmonaire idiopathique; ILD: interstitial lung disease, pneumopathie interstitielle diffuse; IPAF: Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features; NSIP: pneumonie interstitielle non spécifique.



(Adaptée de réf. 3).

placebo. À 52 semaines, les auteurs observent une diminution du déclin de la capacité vitale d'environ 50% dans le groupe nintédanib (-93,3 ml/année dans le groupe placebo versus -52,4 ml/année dans le groupe nintédanib).⁸ L'étude INBUILD confirme l'effet du nintédanib sur la capacité vitale dans une population de PF-ILD aux diagnostics variés, mais présentant une combinaison des caractéristiques suivantes: déclin de la capacité vitale, progression radiologique et progression des symptômes. Le déclin observé de la capacité vitale était de 187,8 ml/année dans le groupe placebo versus 80,8 ml/année dans le groupe nintédanib.⁹ Un dernier essai randomisé de phase 2 s'est intéressé à l'effet de la pirféridone dans le cadre de pneumopathies interstitielles fibrosantes inclassables et retrouve également un effet protecteur de ce traitement sur le déclin de la capacité vitale à 24 semaines.¹⁰

Ainsi, pour ces patients atteints de PF-ILD, il est attendu que les traitements antifibrotiques fassent rapidement partie de l'arsenal thérapeutique en cas d'échec de traitement conventionnel (figure 2).

Traitement de la sarcoïdose

Un consensus d'experts sur le traitement de la sarcoïdose pulmonaire et de ses formes sévères a été publié au début de l'année 2020 et est résumé dans la figure 3.¹¹

Pour la prise en charge initiale de sarcoïdose, il est proposé d'initier un traitement de prednisone à raison de 20 à 40 mg

pour une durée de 3 à 6 mois. En cas de réponse favorable après quelques semaines, un sevrage progressif est proposé en visant une dose journalière de prednisone < 10 mg. Une réduction rapide de dose est également conseillée en présence de complications cortico-induites. En cas de contre-indication à l'utilisation de corticostéroïdes (CS) ou face à une maladie d'emblée sévère, un passage direct au 2^e palier thérapeutique est préconisé. Celui-ci consiste en l'ajout d'un traitement immunosuppresseur comme le méthotrexate en premier choix.

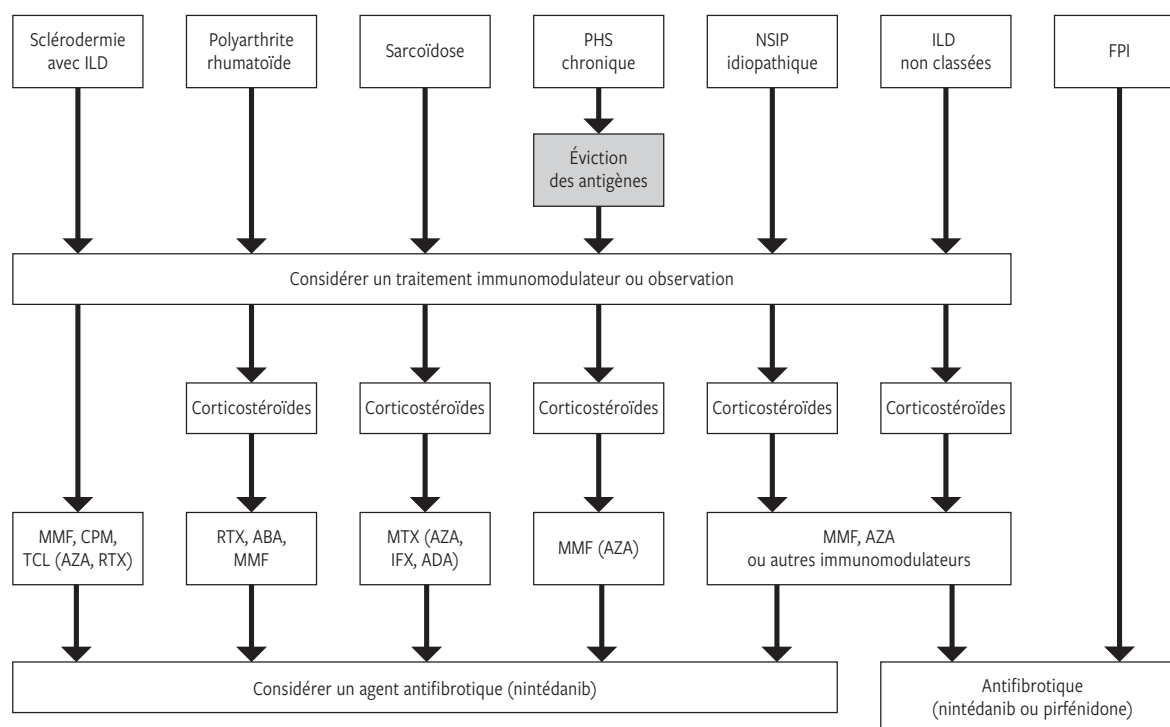
Si une amélioration n'est toujours pas obtenue ou qu'il existe une toxicité médicamenteuse, le 3^e palier thérapeutique est alors considéré. Celui-ci consiste en l'ajout d'un traitement par anti-TNF, le plus souvent l'infliximab. L'arrêt de l'anti-TNF est proposé en cas de stabilité de la maladie après 2 à 3 ans ou si une toxicité apparaît. Aucun consensus n'a pu être obtenu pour les traitements de sauvetage détaillés dans la figure 3 en cas d'échec au 3^e palier.

VENTILATION NON INVASIVE

Au cours de l'année 2020, Cantero et coll. ont analysés l'ensemble des patients sous VNI à domicile pour insuffisance respiratoire chronique hypercapnique dans 2 cantons de Suisse romande (prévalence de 38/100 000 pour Genève et Vaud), ainsi que les modalités d'administration de ce traitement.¹²

FIG 2 Algorithme de prise en charge d'une fibrose pulmonaire

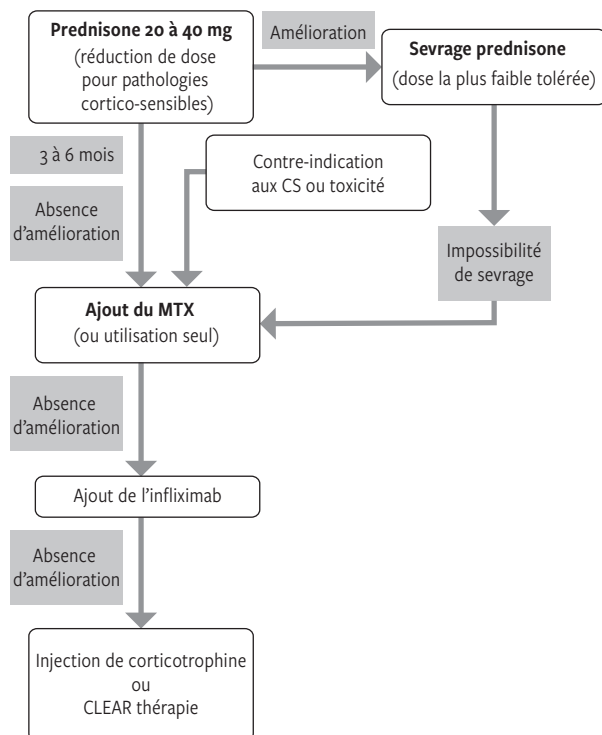
ABA: abatacept; ADA: adalimumab; AZA: azathioprine; CPM: cyclophosphamide; FPI: fibrose pulmonaire idiopathique; IFX: infliximab; ILD: interstitial lung disease, pneumopathie interstitielle diffuse; MMF: mycophénolate mofétil; MTX: méthotrexate; NSIP: pneumopathie interstitielle non spécifique; PHS: pneumopathie d'hypersensibilité; RTX: rituximab; TCL: tocilizumab.



(Adaptée de réf. 1).

FIG 3 Les trois paliers du traitement de la sarcoïdose

CLEAR: association de lévofloxacine, éthambutol, azithromycine et rifampicine;
CS: corticostéroïdes; MTX: méthotrexate.



(Adaptée de réf. 11).

La BPCO est aujourd'hui en Suisse l'indication la plus fréquente à la VNI (39% des sujets étudiés): ces patients sont le plus souvent âgés, en excès pondéral ou obèses et multimorbides. Les indications pour la ventilation mécanique à domicile dans le cadre d'une BPCO viennent également d'être actualisées en Suisse après une revue exhaustive de la littérature¹³ et sont concordantes avec les recommandations internationales les plus récentes.^{14,15}

BPCO

Ainsi lors d'une BPCO, la VNI est aujourd'hui indiquée (figure 4):

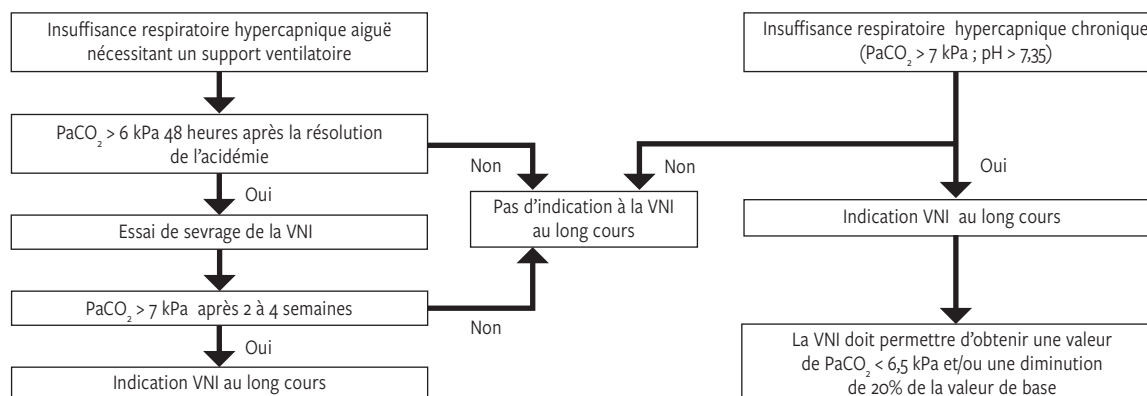
- Lors d'une BPCO sévère stable avec hypercapnie chronique ($\text{PaCO}_2 > 7 \text{ kPa}$ ou $52,5 \text{ mm Hg}$).
- Après un épisode de décompensation hypercapnique aiguë si le sujet reste hypercapnique 2 à 4 semaines après l'épisode aigu ($\text{PaCO}_2 > 7 \text{ kPa}$ ou $52,5 \text{ mm Hg}$).
- L'objectif doit être d'abaisser la PaCO_2 en dessous de $6,5 \text{ kPa}$ (50 mm Hg) ou d'au moins 20% par rapport à la valeur initiale.

Syndrome obésité-hypoventilation

Le SOH représente aujourd'hui 26% des indications de VNI au domicile en Suisse romande.¹² Nous avons commenté en 2019 dans la *Revue Médicale Suisse* (RMS) les données publiées sur la place croissante du Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) lors de SOH associé à un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS).¹⁶ Deux travaux sont venus renforcer la place du CPAP dans cette population. Une étude multicentrique espagnole a randomisé 215 patients avec un SOH et un SAHOS sévère en 2 bras (CPAP versus VNI) et les a suivis pendant une durée médiane de 5,4 ans. Le nombre de jours d'hospitalisation par année et d'effets indésirables était identique dans les 2 groupes.¹⁷ Dans la même population, le traitement par CPAP s'est avéré avoir un meilleur rapport coût/efficacité qu'un traitement par VNI.¹⁸ Une étude allemande multicentrique s'est intéressée à l'impact du passage d'une VNI à un CPAP dans une population mixte de sujets obèses, apnéiques (SAHOS), dont 52% avaient également une BPCO légère à modérée, devenus normocapniques sous VNI.¹⁹ Après une nuit de titration de CPAP, 37 patients ont été mis sous CPAP pour 4 à 6 semaines: 30 sont restés normocapniques et 7 ont été considérés comme des échecs de CPAP. Ces derniers patients avaient un IMC et des pressions d'insufflation plus élevés. Comme dans le travail espagnol, cette étude suggère que la plupart des patients SOH peuvent être efficacement traités par CPAP et a comme particularité d'inclure également des sujets présentant une BPCO légère à modérée.

FIG 4 Algorithme de prise en charge par ventilation non invasive dans la BPCO

VNI: ventilation non invasive.

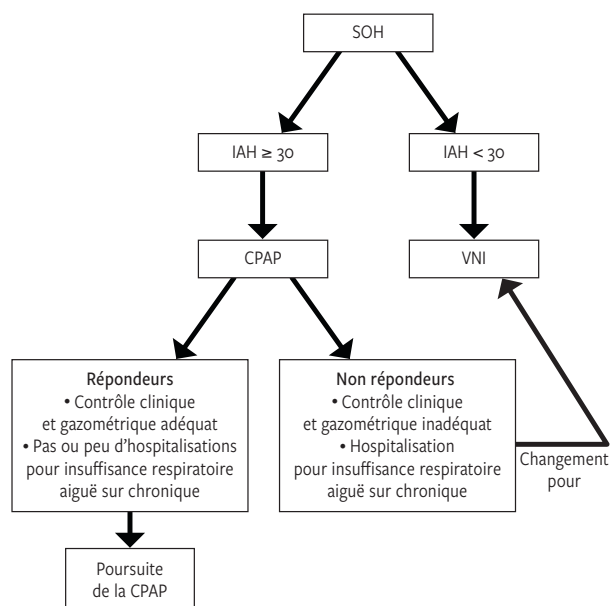


(Adaptée de réf. 13).

FIG 5

Prise en charge du syndrome obésité-hypoventilation

CPAP: ventilation en pression positive continue; IAH: index apnée-hypopnée; SOH: syndrome obésité-hypoventilation; VNI: ventilation non invasive.



(Adaptée de réf. 26).

L'ensemble de ces éléments justifie pleinement le recours au CPAP en première intention lors de SOH et SAHOS sévère associés, en dehors de la phase de décompensation aiguë (figure 5).

MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomale récessive entraînant une absence ou des dysfonctions de la protéine CFTR, un canal chlore présent à la surface des cellules épithéliales, notamment respiratoires, et qui concerne environ 1000 patients en Suisse. Une anomalie de ce canal a pour conséquence la production de sécrétions bronchiques trop épaisses, une clairance mucociliaire perturbée et une colonisation bactérienne chronique induisant des bronchiectasies et une insuffisance respiratoire dans les cas les plus sévères. L'autre atteinte prédominante de cette maladie est le développement d'une insuffisance pancréatique exocrine avec malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles. Les avancées thérapeutiques, comprenant la physiothérapie respiratoire, l'inhalation de mucolytiques, l'utilisation d'antibiotiques par voie générale ou inhalée, la substitution pancréatique et la transplantation pulmonaire, hépatique et d'îlots du pancréas, ont permis d'augmenter la survie médiane de moins de 5 ans à 44 ans. Jusqu'à récemment, les traitements ne concernaient que les conséquences de la maladie, mais depuis 2012 plusieurs nouveaux traitements, appelés modulateurs, ciblent directement l'origine de la maladie, soit la dysfonction du CFTR. Le premier est un potentialisateur l'ivacaftor (Kalydeco) qui augmente le flux de chlore au niveau

du CFTR. Ensuite, sont apparus des correcteurs tels que le lumacaftor et le tézacaftor qui ciblent la protéine du variant F508del. En monothérapie, l'efficacité s'est révélée modeste, raison pour laquelle ces traitements sont maintenant proposés sous forme combinée ivacaftor/lumacaftor (Orkambi) et ivacaftor/tézacaftor (Symdeko) et sont efficaces chez les patients homozygotes F508del (F/F) ou hétérozygotes porteurs d'un des 30 variants répondant à l'ivacaftor.²⁰⁻²²

Une nouvelle triple association comprenant un nouveau correcteur, l'élexacaftor, a fait l'objet de 2 études de phase 3 publiées en 2019. Cette association comprenant en outre l'ivacaftor et le tézacaftor est commercialisée sous le nom de Trikafta ou Kaftrio. In vitro, l'augmentation du flux de chlore transmembranaire avec ce traitement augmente de 200 à 300%. La triple thérapie chez des patients homozygotes F508del (F/F) a montré un gain supplémentaire de 10% de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) à 4 semaines par rapport à une bithérapie. Les effets sont également importants en ce qui concerne l'augmentation de l'IMC et la baisse du chlore sudoral.²³ Chez les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation avec fonction minimale du CFTR (F/M), la deuxième étude retrouve une augmentation moyenne de 13,8% de la valeur prédite du VEMS par rapport au placebo ainsi qu'une réduction de 63% des exacerbations pulmonaires infectieuses à 24 semaines de traitement.²⁴ Il s'agit de la première publication rapportant des résultats positifs d'un traitement modulateur pour les patients présentant un tel génotype. Ces études confirment également un bon profil de sécurité du traitement avec une proportion équivalente d'effets indésirables tous confondus entre les 2 groupes et une proportion inférieure d'effets indésirables sévères dans le bras «intervention».

Une extension ouverte de l'étude publiée au mois d'octobre a confirmé les bénéfices du traitement au-delà de 24 semaines chez 506 patients provenant des 2 études princeps tant au niveau des fonctions pulmonaires (amélioration du VEMS comprise entre 11,9 et 14,9%) que des exacerbations infectieuses (réduction de 70%).^{23,24} Elle confirme également le bon profil de sécurité.²⁵ L'indication comprend les patients âgés de 12 ans et plus qui présentent au moins un variant F508del du gène CFTR. Avec ces critères, environ 85% des patients souffrant de mucoviscidose en Suisse seraient candidats au traitement. Le traitement est aujourd'hui uniquement disponible dans les centres experts dans le cadre d'un programme de mise à disposition précoce pour les patients avec un VEMS < 40% et/ou sur liste de transplantation.

Malgré un coût élevé, ces médicaments ciblant directement la fonction du canal CFTR représentent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge de la mucoviscidose, mais on ne connaît pas encore l'impact possible sur l'espérance de vie des patients ou le report possible de la transplantation pulmonaire qui reste le seul traitement en cas d'insuffisance respiratoire terminale.

CONCLUSION

Les acquisitions thérapeutiques pneumologiques en 2020 sont importantes. Les indications aux traitements antifibrotiques

seront rapidement élargies aux formes fibrosantes progressives des PF-ILD. Un groupe d'experts international arrive enfin à un consensus sur la prise en charge thérapeutique de la sarcoïdose. Les indications des traitements par pression positive (CPAP ou VNI) sont désormais bien précisées pour la BPCO et le SOH. Enfin, l'arrivée du Trikafta vient compléter l'arsenal thérapeutique des traitements modulateurs de la mucoviscidose.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Dans la fibrose pulmonaire (en dehors de la fibrose idiopathique), les traitements antifibrotiques doivent se discuter en concertation multidisciplinaire en cas de progression clinique, fonctionnelle et radiologique malgré la prise en charge de la maladie sous-jacente
- Une escalade thérapeutique en ajoutant un immunomodulateur (méthotrexate) puis en ajoutant un anti-TNF est proposée en l'absence d'amélioration initiale sous corticostéroïdes systémiques dans la sarcoïdose pulmonaire
- La ventilation non invasive au domicile est indiquée dans la BPCO s'il persiste une hypercapnie à 2 à 4 semaines d'un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë
- Dans le cadre d'un syndrome obésité-hypoventilation avec syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil sévère, une ventilation en pression positive continue peut être utilisée en première intention en dehors de la phase de décompensation aiguë
- Environ 85% des patients souffrant de mucoviscidose en Suisse seraient candidats au traitement par Trikafta, une nouvelle triple association modulatrice du Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

1 **Wijnsbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med* 2020;383:958-68.
 2 George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020;8:925-34.
 3 Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019;28:190109.
 4 Wijnsbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019;35:2015-24.
 5 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
 6 King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
 7 Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, et al. Clinical Effectiveness of Antifibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:168-74.
 8 **Distler O, Highland KB, Gahle-mann M, et al. Nintedanib for Systemic

Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28.
 9 **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.
 10 *Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147-57.
 11 **Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2020;29:190146.
 12 *Cantero C, Adler D, Pasquina P, et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in the Geneva Lake Area: Indications, Prevalence, and Modalities. *Chest* 2020;158:279-91.
 13 **Janssens JP, Michel F, Schwarz EI, et al. Long-term mechanical ventilation: recommendations of the Swiss Society of Pulmonology. Accepted for publication *Respir July* 9 2020.
 14 Ergon B, Oczkowski S, Rochweg B, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J* 2019;54:1901003.
 15 Macrea M, Oczkowski S, Rochweg B, et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic

Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e74-87.
 16 Plojoux J, Charbonnier F, Janssens JP. Pneumologie. Asthme, mucoviscidose et pression positive nocturne. *Rev Med Suisse* 2019;15:96-100.
 17 *Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1721-32.
 18 Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, et al. Cost-effectiveness of positive airway pressure modalities in obesity hypoventilation syndrome with severe obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2020;75:459-67.
 19 Arellano-Maric MP, Hamm C, Duiverman ML, et al. Obesity hypoventilation syndrome treated with non-invasive ventilation: Is a switch to CPAP therapy feasible? *Respirology* 2020;25:435-42.
 20 Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1219-25.
 21 Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*

2015;373:220-31.
 22 Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
 23 *Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1940-8.
 24 *Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809-19.
 25 Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and Efficacy of Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for ≥24 Weeks in People With CF and ≥1 F508del Allele: Interim Results of an Open-Label Phase Three Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [En ligne]. 2020. Disponible sur : doi.org/10.1164/rccm.202008-3176LE.
 26 *Masa JF, Pépin JL, Borel JC, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 2019;28:180097.

* à lire

** à lire absolument

Actualité en rhumatologie 2020: l'accent a été mis sur le Covid-19

Pr THOMAS HÜGLE^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 214-8

De nouvelles possibilités de traitement sont apparues pour diverses indications rhumatologiques en 2020. Cependant, l'année a été marquée par la pandémie. Après une incertitude initiale, le traitement médicamenteux des affections rhumatologiques pendant la pandémie peut être considéré comme sûr. Le premier confinement, en particulier, a entraîné une augmentation de l'activité de la maladie par l'arrêt des médicaments et l'immobilisation des patients atteints d'affections rhumatologiques. Le SARS-CoV-2 peut déclencher des phénomènes auto-immuns, en particulier l'apparition d'anticorps antiphospholipides et des événements thromboemboliques secondaires. Il faut désormais voir quelles seront les conséquences à long terme. Il est cependant probable que les évolutions chroniques de type fibromyalgie au sens d'un syndrome post-Covid-19 soient à l'avenir un sujet récurrent en rhumatologie.

Rheumatology update 2020: the focus was on Covid-19

In 2020, clinical studies have opened the way for several new treatment options in rheumatoid arthritis, psoriasis arthritis, spondylarthritis and lupus. However, this year was mainly characterized by the Covid-19 pandemic which had a substantial impact on rheumatology. The initial fear for immune-compromised patients undergoing more severe Covid-19 courses remained without evidence. The same was true for the hype of several rheumatic treatments such as Plaquenil or anti-IL-6 blockade which finally did not show efficacy in prospective trials for Covid-19 pneumonia. On the other side, notably the first confinement had a substantial negative impact on rheumatic patients. Our patients are still struggling with the consequences of prolonged immobilization, lack of physiotherapy, missing consultations and treatment adaption as well as social isolation and depression. Telemedicine and upcoming digital solutions compensated this gap at least partially. The post-Covid syndrome with persisting fibromyalgia-like symptoms potentially will join the spectrum of rheumatic disorders.

2020: UNE ANNÉE MARQUÉE PAR LA PANDÉMIE

La tempête du coronavirus qui a déferlé sur l'année 2020 n'a bien entendu pas épargné la rhumatologie. Cet article y est donc une nouvelle fois consacré. Malgré tout, indépendamment de cette situation, notre discipline a connu de nombreuses avancées, récapitulées dans le **tableau 1**. Parmi celles-ci, soulignons par exemple les études sur le traitement du lupus

néphrétique avec le bélimumab, les inhibiteurs de Janus kinases (JAK) pour la spondylarthrite ankylosante ou encore les inhibiteurs de l'interleukine (IL)-17 et -23p19 (sous-unité de l'IL-23) pour le rhumatisme psoriasique.

En 2020, notre quotidien a cependant été rythmé par le coronavirus. Comme dans la plupart des autres disciplines, l'activité clinique a été rapidement réduite au début de l'année pour prévenir la contagion et libérer des ressources pour les patients Covid-19. L'utilisation d'AINS, qui pourrait entraîner une aggravation des infections à coronavirus, a soulevé les premières interrogations et été la source d'une grande incertitude pour nos patients, nombreux à nous appeler. Beaucoup d'entre eux sont en effet particulièrement dépendants de ces médicaments. D'innombrables articles de presse ont ensuite été publiés sur ce qui pourrait être bon ou mauvais en cas d'infection par le coronavirus, la plupart basés sur de petites études publiées prématurément. L'hydroxychloroquine, par exemple, a été présentée comme potentiellement efficace sur la base de sources relativement peu scientifiques, mais plusieurs études récentes ont clairement invalidé cette hypothèse.¹ D'une manière quelque peu inattendue pour nous autres rhumatologues, le blocage de l'IL-6 (tocilizumab et sarilumab), que nous utilisons couramment dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et qui avait déjà montré des signaux positifs dans la pneumopathie interstitielle associée à une sclérodermie, s'est vu propulsé à la tête des options thérapeutiques envisageables. Afin de mettre le médicament à disposition des patients Covid-19, les patients atteints de PR ont dû rapidement passer à la formulation sous-cutanée. Parfois, le médicament n'a plus été disponible, bien que celui-ci n'ait finalement pas amélioré les résultats dans les cas d'évolution grave du Covid-19.

Il s'est ensuivi une période difficile autant pour nos patients en rhumatologie que pour nous rhumatologues. Le personnel médical et soignant a été retiré et les traitements sur place ont été réduits à un service minimum. Les réunions de crise, la réorganisation des plannings, la mise en place de mesures d'hygiène étaient alors à l'ordre du jour. Les congrès régionaux ont dû être réorganisés et les vidéoconférences ont fait leur réapparition tel un phénix renaissant de ses cendres.

HYPERINFLAMMATION

Il est rapidement apparu que certains patients souffrent d'une «hyperinflammation» avec une forte fièvre et des taux de CRP exorbitants, laquelle, comme le sepsis, peut entraîner des lésions physiques et la mort. Le choc cytokinique associé à des médiateurs proinflammatoires extrêmement élevés avait

^aService de rhumatologie, CHUV, 1011 Lausanne
thomas.hugle@chuv.ch

TABLEAU 1

Aperçu de l'actualité hors Covid-19 en rhumatologie

Affection	Nom de l'essai	Références
Polyarthrite rhumatoïde		
Après l'échec des agents biologiques, l'upadacitinib supérieur à l'abatacept concernant l'activité de la maladie, mais avec plus d'effets secondaires	SELECT-CHOICE	26
Prise continue de 5 mg de prednisone pendant 6 mois préférable à une réduction progressive en termes d'activité de la maladie et d'effets secondaires	SEMIRA	27
Dans le traitement précoce de l'arthrite, la combinaison de méthotrexate et d'éta nercept plus rapidement efficace que le méthotrexate seul, mais après 24 semaines, il n'y a plus de différence	VEDERA	28
Rhumatisme psoriasique		
Le sécukinumab est plus efficace que l'adalimumab sur la peau (PASI90) et d'une efficacité égale sur les articulations (ACR50)	EXCEED	29
L'ixékizumab est plus efficace que l'adalimumab (critère mixte ACR50 et PASI100)		30
Le guselkumab (anti-IL23p19) efficace pendant 52 semaines sur les articulations périphériques avec un bon profil de sécurité	DISCOVER-2	31
Spondylarthrite ankylosante		
L'upadacitinib plus efficace que le placebo (ASAS40) et avec un bon profil de sécurité	SELECT-AXIS1	32
Double inhibition d'IL-17A et IL-17F avec le bimékizumab efficace dans la spondylarthrite ankylosante active	BE AGILE	33
Arthrose		
Intervention biomécanique au moyen de semelles efficace contre la douleur et pour la fonction (WOMAC) dans l'arthrose du genou	BIOTOK trial	34
Le tanézumab à la dose de 5 mg atténue la douleur et améliore la fonction dans l'arthrose du genou et de la hanche (données sur 6 mois). Complication de l'arthrose rapidement progressive, mais significativement plus faible à 2,5 mg		35
Lupus		
Le béliumab, en plus du traitement standard, est efficace dans le lupus néphrétique	BLISS-LN	36
L'anifrolumab (anti-interféron) est meilleur que le placebo (BICLA). Plus faible dose de prednisone nécessaire, mais taux de zona augmenté	TULIP-2	37
La prednisone à la dose de 5 mg sur 52 semaines réduit le risque de poussée		38
Syndrome de Sjögren		
Par rapport au placebo, la combinaison léflunomide-hydroxychloroquine réduit l'activité de la maladie (ESSDAI) dans le syndrome de Sjögren actif	RepurSS-I	39
Sclérodémie		
Le blocage de l'IL-6 stabilise la pneumopathie interstitielle associée à la sclérodémie, mais pas l'infection cutanée	focusSced	40

été décrit dès le début de la pandémie à Wuhan, en Chine.² L'évolution était particulièrement mauvaise chez les patients présentant un taux de ferritine très élevé (> 1000 ng/ml). La présentation clinique de ce choc cytokinique rappelle un syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou la maladie de Still de l'adulte (MSA), parfois aussi un « syndrome catastrophique des antiphospholipides ». Le taux étonnamment élevé d'auto-anticorps antiphospholipides induits par le Covid-19 et de complications thromboemboliques paravirales est en effet analogue à ce dernier syndrome. La présentation clinique de ce syndrome inflammatoire sévère avec une forte fièvre, des éruptions cutanées et des douleurs articulaires n'était pas inconnue des rhumatologues qui la qualifiaient autrefois de « syndrome auto-inflammatoire ». Rétrospectivement, on peut se demander quel rôle les coronavirus « non-19 » ont joué dans le passé dans les réactions inflammatoires systémiques (SRIS) pseudo-Still qui étaient souvent classées comme « paravirales » et en fin de compte traitées avec succès par des corticostéroïdes.

Dans la MSA, on suppose la présence d'un contexte génétique spécifique et d'un événement infectieux associé aux Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP) et aux Damage Associated Molecular Patterns (DAMP) qui stimulent ensuite les

macrophages et activent l'inflammasome NLRP3. Ce dernier entraîne à son tour l'activation de la caspase-1 qui scinde les pro-IL-1β et pro-IL-18 en leur forme bioactive, qui à leur tour libèrent une tempête de cytokines avec des IL-6, IL-8 et TNFα. Comme dans la MSA, les taux élevés de fer dans l'infection à SARS-CoV-2 semblent amplifier cette boucle pro-inflammatoire.³

Comme indiqué précédemment, l'IL-6 a été identifiée comme un moteur de cette réaction inflammatoire excessive et son inhibition a fait relativement vite l'objet d'études. Malheureusement, cette approche s'est aussi avérée inefficace pour un traitement.⁴ L'inhibition de l'IL-1 semble plus prometteuse et a également été utilisée dans les pneumonies Covid-19 modérées à sévères. Toutefois, seules de petites séries de cas sont disponibles à ce jour.⁵ Certaines études ont été menées sur le postulat que le blocage de l'IL-1 permet de faire baisser la ventilation mécanique dans les pneumonies Covid-19.⁶ Le blocage du facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) avec le mavrilumab (une perfusion) dans les cas de pneumonie Covid-19 graves ne nécessitant pas de ventilation était une autre approche qui a montré un bon effet (ventilation et survie) chez 13 patients.⁷

En rhumatologie, nous avons été très soulagés de voir que les antirhumatismes modificateurs de la maladie (DMARD) (y compris les inhibiteurs du TNF α) ne sont pas associés à des évolutions plus graves du Covid-19. À certains égards, cette constatation a pu être surprenante, car on pourrait supposer que le mode d'action des DMARD augmente la sensibilité aux infections virales. Par exemple, les inhibiteurs de JAK, qui bloquent la cascade JAK-STAT, jouent un rôle important dans la défense virale. Mais même avec le rituximab, qui rend plus sensible aux virus en raison de la déplétion des cellules B, aucune augmentation de la mortalité n'a été constatée dans le contexte du Covid-19. Cependant, dans un rapport récent, le traitement préalable aux stéroïdes a été associé à de plus mauvais résultats chez les patients Covid-19, ce qui montre les avantages et les inconvénients de ces médicaments.⁸ Dans une autre étude, l'utilisation de la prednisone à raison de plus de 10 mg par jour a été associée à un risque plus élevé d'hospitalisation avec une infection Covid-19, tandis que l'utilisation d'agents biologiques a été associée à un risque plus faible.⁹ En effet, la dexaméthasone a permis d'améliorer la survie lors d'une infection pulmonaire Covid-19 grave, comme c'est le cas aussi, par exemple, dans la méningite bactérienne.

CONFINEMENT

Le confinement rapidement mis en place a permis une baisse du nombre d'infections et une certaine accalmie. Grâce à la stratégie largement diffusée du «Stay at home», les patients atteints d'affections rhumatologiques ont pu se protéger des infections, mais l'immobilisation, l'absence de physiothérapie (et parfois aussi de psychothérapie) et l'arrêt des médicaments (souvent décidé par les patients eux-mêmes) ont entraîné une détérioration considérable de leur état de santé, tant sur le plan physique que psychique, en particulier chez les patients présentant des douleurs chroniques. Les patients souffrant de fibromyalgie ou de problèmes chroniques de dos, dont les consultations étaient considérées comme faciles à reporter, souffraient particulièrement d'être coupés du monde extérieur. Cette évolution négative a également été démontrée, par exemple, chez les patients atteints de spondylarthrite, dont la maladie s'est aggravée pendant le confinement et chez qui la prise d'AINS a augmenté.¹⁰ L'American College of Rheumatology (ACR) a mené en 2020 une étude auprès des patients atteints de PR afin de déterminer si leur prise de médicaments avait été modifiée au cours des premiers mois de la pandémie de coronavirus. Chez près de 50% de ces patients, les DMARD ont été réduits ou complètement supprimés sans consultation d'un médecin.¹¹ D'un autre côté, une étude espagnole qui vient d'être publiée confirme que ce n'est pas la prise de DMARD mais plutôt l'âge avancé et la présence d'une maladie auto-immune sous-jacente qui étaient associés à une augmentation des hospitalisations.¹² De même, dans une étude relativement large menée en Angleterre, aucun cas plus grave de Covid-19 n'a été décrit parmi environ 13 000 patients ayant pris des AINS en comparaison du groupe témoin.¹³

TÉLÉMÉDECINE EN RHUMATOLOGIE

Peu après le premier confinement, la plupart des rhumatologues ont mis en place des consultations téléphoniques

relativement bien acceptées par les patients. Les problèmes rencontrés par ceux-ci pouvaient être abordés et les ordonnances étaient envoyées par courrier électronique ou postal. Les applications numériques, telles que mySCQM, qui mesurent ce que l'on appelle les «electronic patient reported outcomes» (ePRO), ont connu à juste titre une popularité croissante. Cependant, les «biomarqueurs» électroniques sont tous subjectifs et ne reflètent que de manière limitée l'activité réelle de la maladie. Malheureusement, nous ne disposons pas encore d'une transmission systématique de données biométriques objectivables telles que la distance parcourue à pied. En outre, nous attendons avec impatience l'invention de véritables biomarqueurs numériques capables, par exemple, d'enregistrer l'activité de l'arthrite grâce à la fonction caméra. Pendant la pandémie, les applications de santé numériques ont connu un grand essor également dans d'autres domaines médicaux, par exemple, pour les troubles anxieux ou les acouphènes. Ainsi, elles sont depuis peu légalement reconnues en Allemagne sous le nom de «digitale Gesundheitsapplikation» (DiGA) (applications de santé numérique) et remboursées par les assurances maladie. L'avenir nous dira si les prestataires de services numériques connaîtront le même accueil en Suisse. Ce qui est certain, de mon point de vue, c'est que les patients atteints de maladies chroniques, telles que les affections rhumatologiques, peuvent et doivent contribuer activement et en continu à façonner leur «parcours de patient» grâce aux applications. Les innovations numériques et l'intelligence artificielle vont faciliter la prédiction des maladies et la mise en œuvre de concepts comme le «Treat-2-target» et le «behaviour change».

Cependant, cette période un peu particulière a également fait apparaître que la consultation à distance ne peut prétendre à la même qualité que la consultation en face à face. Les traitements spécialisés en rhumatologie dépendent de l'examen clinique, des ultrasons ou des infiltrations. Dans la plupart des services et cabinets que je connais, des consultations par téléphone ont été partiellement réintroduites pendant la seconde vague, mais entre ces périodes et probablement par la suite, elles n'auront plus qu'un rôle minime à jouer, notamment peut-être aussi en raison d'une rémunération plus faible.

COVID-19 ET PATIENTS ATTEINTS D'AFFECTIONS RHUMATOLOGIQUES

Dès la mi-avril 2020, un mois après la déclaration de pandémie par l'OMS, l'ACR a publié des directives pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19 aux États-Unis.¹⁴ Cette rapidité peut être considérée comme très positive car elle a permis de stabiliser le traitement des patients en rhumatologie, malgré toute l'incertitude de la situation. Début juin 2020, l'évolution du Covid-19 chez environ 1000 patients atteints d'affections rhumatologiques (PR, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante (SA), collagénose et arthrite indifférenciée) est analysée dans le cadre d'une étude menée en Lombardie (Italie). Les résultats obtenus par les patients ayant reçu des médicaments biologiques ou des csDMARD (DMARD synthétiques conventionnels) ne sont pas plus mauvais que ceux des patients n'ayant pas reçu ces médicaments.¹⁵ Une étude de cas réalisée à Bâle décrit une patiente

de 77 ans traitée par blocage des lymphocytes B par rituximab et 20 mg de méthotrexate par semaine pour une vascularite. Cette patiente a connu un Covid-19 d'évolution bénigne avec rétablissement complet.¹⁶ Dans une autre étude publiée récemment et menée auprès de patients atteints de spondylarthrite, les agents biologiques, la cortisone ou le méthotrexate n'ont eu aucun effet néfaste sur l'infection à coronavirus. Ironiquement, les résultats pour le Covid-19 étaient même légèrement plus mauvais sous hydroxychloroquine.¹ Dans une étude menée aux États-Unis, 143 patients atteints d'affections rhumatologiques ont été comparés à 688 témoins en bonne santé qui avaient été infectés par le SARS-CoV-2. Bien que les patients souffrant d'affections rhumatologiques présentaient davantage de comorbidités et prenaient bien sûr plus de médicaments immunosuppresseurs, le résultat a été également identique dans les deux groupes, avec même un meilleur résultat chez les patients de rhumatologie sous ventilation.¹⁷ Bien entendu, ce fut également un grand soulagement d'apprendre, au tout début de la pandémie, que les enfants atteints de maladies rhumatologiques n'étaient pas plus sensibles aux infections à coronavirus.¹⁸

COVID-19 COMME DÉCLENCHEUR DE MALADIES AUTO-IMMUNES

Le coronavirus possède différents épitopes immunogènes qui sont bien sûr utiles pour la production d'un vaccin, mais qui peuvent également déclencher une auto-immunité.¹⁹ Actuellement, les anticorps antiphospholipides induits par le Covid-19, déjà décrits plus haut, font l'objet de nombreuses discussions. Dans une étude réalisée en Chine, une prévalence d'anticorps antiphospholipides de 47% a été décrite dans les cas d'évolution non critique du coronavirus. Dans les cas graves de Covid-19, ce taux était nettement plus élevé, à plus de 70%.²⁰ Cette observation peut expliquer l'état hypercoagulable avec des événements thromboemboliques dans le Covid-19 d'une part, et le déclenchement de l'hyperinflammation décrite précédemment d'autre part. Des arthralgies sont signalées dans environ 15% des cas d'infection par le SARS-CoV-2. Des cas d'arthrite virale manifeste ont également été documentés dans le contexte du Covid-19.²¹ Un cas de vascularite à immunoglobuline A (IgA) associée au Covid-19, avec présentation clinique classique (fièvre, atteinte cutanée et arthralgies), a également été rapporté récemment.²²

SYNDROME POST-COVID

Les effets à long terme du Covid-19 sur la santé sont encore inconnus. La réadaptation après l'atteinte grave d'un organe, en particulier des poumons, s'étend souvent sur plusieurs mois. Le syndrome post-Covid, qui naît de troubles persistants, souvent subjectifs, après une infection à SARS-CoV-2, doit être considéré à part. Il se caractérise par un ensemble de symptômes souvent fluctuants qui rappellent la fibromyalgie. Dans l'application Covid du Massachusetts General Hospital, 10% des 3,8 millions d'utilisateurs ont développé des troubles chroniques au sens d'un syndrome post-Covid, y compris des utilisateurs ayant connu des infections plutôt légères (covid.joinzoe.com). En première place des symptômes figure la fatigue postvirale, souvent associée à des douleurs musculaires

non objectivables, des difficultés de concentration, des troubles du sommeil, des problèmes respiratoires et des symptômes neurologiques diffus. Il faut distinguer cette situation des lésions organiques permanentes, par exemple après une ventilation de longue durée. À ce jour, il n'y a pas encore de critères diagnostiques officiels pour le syndrome post-Covid et la physiopathologie n'est pas non plus très claire. Si les effets neurotropes du virus dans le système nerveux central (via le nerf olfactif) font l'objet de discussions, certains des symptômes semblent néanmoins être dus au stress. Des symptômes similaires ont également été signalés après des épidémies infectieuses dans le passé, par exemple, par le virus Epstein-Barr ou la fièvre Q. Après l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003, environ un tiers des patients infectés présentaient en permanence des capacités physiques réduites, en partie accompagnées de fatigue et d'anorexie, malgré une fonction pulmonaire normale. Ici, un hypofonctionnement postviral de l'axe hypothalamo-surrénalien, avec de faibles taux de cortisol, a également été détecté chez une partie des patients.²³

Dans le passé, l'encéphalomyélite myalgique (EM) dite postvirale a également été répertoriée comme une cause du syndrome de fatigue chronique. Bien que des mécanismes immunologiques tels que les auto-anticorps ou les troubles de la cytotoxicité aient été décrits à plusieurs reprises chez des patients atteints d'EM, le mécanisme pathologique n'est toujours pas clairement établi.²⁴ Lors de la présentation clinique de ces patients atteints d'EM, des troubles neurovégétatifs et cognitifs ainsi que des myalgies remplissant les critères diagnostiques de la fibromyalgie étaient rapportés, comme c'est maintenant le cas pour le syndrome post-Covid. Des auto-anticorps à réaction croisée contre les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ont été identifiés dans l'encéphalite herpétique. On retrouve également des auto-anticorps dirigés contre les structures du système nerveux central dans l'infection Covid-19. Il reste à déterminer dans quelle mesure les causes immunologiques sont également responsables du syndrome post-Covid.²⁵

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- De nouvelles options de traitement sont disponibles pour la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite et le lupus
- Les patients atteints de maladies rhumatismales, même sous immunosuppression, ne semblent pas particulièrement vulnérables à la progression grave de la maladie Covid-19
- Le syndrome post-Covid pourrait se transformer en un tableau clinique de type fibromyalgique

- 1 Rosenbaum JT, Hamilton H, Choi D, et al. Biologics, spondylitis and COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1663-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217941.
- 2 Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 3 Ruscitti P, Berardicurti O, Barile A, et al. Severe COVID-19 and related hyperferritinaemia: more than an innocent bystander? *Ann Rheum Dis* 2020;79:1515-6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217618.
- 4 Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1277-85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218122.
- 5 Aouba A, Baldoli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1381-2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
- 6 Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1990-7. DOI: 10.1002/art.41422.
- 7 De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e465-73. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30170-3.
- 8 Haberman RH, Castillo R, Chen A, et al. COVID-19 in Patients With Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1981-9. DOI: 10.1002/art.41456.
- 9 Gianfrancesco M, Hyrich KL, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry, anti-IL-6 therapy, shared decision-making and patient outcomes. Response to: 'Correspondence on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco et al. Compassionate use of tocilizumab in severe COVID-19 with hyperinflammation prior to advent of clinical trials – a real-world district general hospital experience' by Khan et al, 'Comment on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco M et al' by Andreica et al and 'COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune diseases treated with immunomodulatory drugs' by Ansarin et al. *Ann Rheum Dis* 2020;annrheumdis-2020-218713. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218713.
- 10 Roux CH, Brocq O, Gerdal F, Pradier C, Bailly L. Impact of home confinement during the COVID-19 pandemic on medication use and disease activity in spondyloarthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1771-2. DOI: 10.1002/art.41397.
- 11 Michaud K, Pedro S, Wipfler K, et al. DMARD Changes for Patients with Rheumatoid Arthritis in the US During the First Three Months of the COVID-19 Pandemic. *Arthritis Rheumatol* [En ligne]. 2020;72. Disponible sur : acrabstracts.org/abstract/dmard-changes-for-patients-with-rheumatoid-arthritis-in-the-us-during-the-first-three-months-of-the-covid-19-pandemic/
- 12 Freites Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1393-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217984.
- 13 Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020;epub ahead of print. DOI: 10.1002/art.41593.
- 14 Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:e1-12. DOI: 10.1002/art.41437.
- 15 Favalli EG, Monti S, Ingegnoli F, et al. Incidence of COVID-19 in Patients With Rheumatic Diseases Treated With Targeted Immunosuppressive Drugs: What Can We Learn From Observational Data? *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1600-6. DOI: 10.1002/art.41388.
- 16 Fallet B, Kyburz D, Walker UA. Mild course of COVID-19 and spontaneous virus clearance in a patient with depleted peripheral blood B cells due to rituximab treatment. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1581-2. DOI: 10.1002/art.41380.
- 17 Serling-Boyd N, D'Silva K, Hsu T, et al. Outcomes of COVID-19 Infection in Patients with Rheumatic Diseases in a Multicenter Healthcare System: A Comparative Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* [En ligne]. 2020;72. Disponible sur : acrabstracts.org/abstract/outcomes-of-covid-19-infection-in-patients-with-rheumatic-diseases-in-a-multicenter-healthcare-system-a-comparative-cohort-study/
- 18 Ferraccioli ES, Gremese E, Ferraccioli G. Morbidity and mortality from COVID-19 are not increased among children or patients with autoimmune rheumatic disease-possible immunologic rationale: comment on the article by Henderson et al. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1772-4. DOI: 10.1002/art.41399.
- 19 Megremis S, Walker TDJ, He X, et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1383-6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217522.
- 20 Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1998-2004. DOI: 10.1002/art.41425.
- 21 Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e655-7. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9.
- 22 Allez M, Denis B, Bouaziz JD, et al. COVID-19-related IgA vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1952-3. DOI: 10.1002/art.41428.
- 23 Leow MK, Kwek DS, Ng AW, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:197-202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
- 24 Sotzny F, Blanco J, Capelli E, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2018;17:601-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.009.
- 25 Kreye J, Reincke SM, Prüss H. Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020;20:645-6. DOI: 10.1038/s41577-020-00458-y.
- 26 **Rubberr-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2020;383:1511-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250.
- 27 *Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:267-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.
- 28 Emery P, Horton S, Dumitru RB, et al. Pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA: the VEDERA trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:464-71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216539.
- 29 McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020;395:1496-505. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X.
- 30 Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1126-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4.
- 31 McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through 1 Year in Biologic-naïve Psoriatic Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* 2020;epub ahead of print. DOI: 10.1002/art.41553.
- 32 Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:2108-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6.
- 33 van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:595-604. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216980.
- 34 Reichenbach S, Felson DT, Jüni P. Biomechanical Footwear for Osteoarthritis Knee Pain-Reply. *JAMA* 2020;324:1351-2. DOI: 10.1001/jama.2020.14825.
- 35 Berenbaum F, Blanco FJ, Guermazi A, et al. Subcutaneous tanezumab for osteoarthritis of the hip or knee: efficacy and safety results from a 24-week randomised phase III study with a 24-week follow-up period. *Ann Rheum Dis* 2020;79:800-10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216296.
- 36 **Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180.
- 37 Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196.
- 38 Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:339-46. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216303.
- 39 Van der Heijden EHM, Blokland MSL, Hillen M, et al. Leflunomide-hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurpSS-I): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e260-9.
- 40 Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:963-74. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0.

* à lire

** à lire absolutement

Testez vos connaissances...

Cardiologie

(voir article p. 172)

1. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Le traitement par aspirine vs aspirine et clopidogrel en post-TAVI diminue les saignements sans augmenter les événements thromboemboliques
- ☐ **B.** Les inhibiteurs du SGLT2 réduisent la mortalité chez les patients avec une IC à FEVG préservée uniquement
- ☐ **C.** L'IRM cardiaque est l'imagerie de choix pour la détection de la maladie coronarienne
- ☐ **D.** Les défibrillateurs sous-cutanés sont non inférieurs aux défibrillateurs endoveineux en termes de chocs inappropriés

Dermatologie

Passage de la dermatite atopique au psoriasis – et retour

(voir article p. 184)

4. Quelle approche thérapeutique peut pragmatiquement être prise pour des patients présentant à la fois une dermatite atopique et un psoriasis, ou pour des patients présentant une manifestation clinique rendant difficile un diagnostic clair?

- ☐ **A.** L'adalimumab
- ☐ **B.** La ciclosporine A
- ☐ **C.** Le dupilumab
- ☐ **D.** Tous les trois
- ☐ **E.** Aucun

Chirurgie

(voir article p. 181)

2. Quel(s) est (sont) l' (les) impact(s) d'une infection périopératoire au SARS-Cov2 sur l'évolution après la chirurgie?

- ☐ **A.** Aucune différence en termes de mortalité par rapport aux patients non Covid-19
- ☐ **B.** Des complications pulmonaires de près de 50% sans influence sur la mortalité
- ☐ **C.** Une mortalité postopératoire entre 20 et 30% et des complications pulmonaires jusqu'à 50%
- ☐ **D.** Aucune différence en termes de complications respiratoires par rapport aux patients non Covid-19

Diabétologie

(voir article p. 188)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont disponibles uniquement sous forme orale
- ☐ **B.** Les iSGLT2 semblent montrer un bénéfice cardiovasculaire et rénal chez les diabétiques mais également chez les non diabétiques
- ☐ **C.** Les agonistes du récepteur du GLP-1 ne sont pas délétères sur la fonction rénale et pourraient même être protecteurs
- ☐ **D.** Une insuline en injection hebdomadaire est actuellement en cours d'évaluation et pourrait potentiellement être disponible ces prochaines années
- ☐ **E.** Le glucagon intranasal semble moins efficace que la forme injectable

Neurologie

(voir article p. 196)

3. Parmi les traitements suivants, lequel(s) est (sont) recommandé(s) en première intention pour la prise en charge des douleurs neuropathiques?

- ☐ **A.** La prégabaline
- ☐ **B.** Le tramadol
- ☐ **C.** Le paracétamol
- ☐ **D.** La gabapentine
- ☐ **E.** Le topiramate

Hypertension artérielle

(voir article p. 192)

6. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** La télésurveillance des valeurs tensionnelles a des effets sur les issues cardiovasculaires
- ☐ **B.** Il faut rapidement abaisser les valeurs tensionnelles de 220 mm Hg à moins de 140 mm Hg de pression systolique après un AVC hémorragique
- ☐ **C.** Traiter à la fois le diabète de type 2 et l'hypertension n'est plus une utopie
- ☐ **D.** L'hypertension gestationnelle et la prééclampsie n'ont pas de conséquences pour les enfants
- ☐ **E.** La variabilité tensionnelle au cours du temps est un phénotype à risque de démence

Réponses correctes: 1ACD, 2C, 3D, 4B, 5BCD, 6ACE

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Oncologie

(voir article p. 201)

7. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Le statut microsatellitaire des cancers coliques métastatiques est indispensable pour choisir le premier traitement
- ☐ **B.** Le cabazitaxel, en deuxième ligne pour le cancer prostatique résistant à la castration, est trop toxique et peu bénéfique
- ☐ **C.** L'hyperglycémie est à surveiller lors de cancer du sein *PI3KCA* muté sous *alpelisib*
- ☐ **D.** Une mutation du gène *EGFR*, lors de cancer pulmonaire précoce, n'influence pas le traitement

Actualité en rhumatologie 2020: l'accent a été mis sur le Covid-19

(voir article p. 214)

10. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Le Covid-19 a eu plusieurs effets sur les patients atteints de maladies rhumatismales:

- ☐ **A.** Une augmentation de l'activité de la maladie rhumatismale due au fait de ne pas prendre de médicaments
- ☐ **B.** Une atrophie musculaire et une détérioration de la fonction articulaire dues à l'immobilité et au manque de physiothérapie
- ☐ **C.** Un taux plus élevé de pneumonie mortelle dû à l'immunosuppression
- ☐ **D.** Des phénomènes auto-immuns déclenchés par le SARS-CoV2, y compris les anticorps antiphospholipides

Ophtalmologie

Manifestations du Covid-19

(voir article p. 206)

8. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Le virus est retrouvé par PCR dans les larmes
- ☐ **B.** La transmission conjonctivale est prouvée
- ☐ **C.** Les porteurs de lunettes ont moins le Covid-19
- ☐ **D.** Le récepteur à l'ECA2 (nécessaire à la pénétration intracellulaire du virus) n'a pas été retrouvé sur les cellules conjonctivales

Pneumologie

(voir article p. 209)

9. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Les traitements antifibrotiques sont réservés exclusivement à la fibrose pulmonaire idiopathique
- ☐ **B.** Le méthotrexate est contre-indiqué dans la sarcoïdose car il y a une atteinte pulmonaire
- ☐ **C.** Dans le syndrome obésité-hypoventilation, un traitement par CPAP peut être proposé s'il existe un SAHOS sévère associé
- ☐ **D.** Dans la mucoviscidose, les traitements modulateurs ciblent directement l'origine de la maladie, soit la dysfonction du canal au chlore CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

Réponses correctes: 7AC, 8ACD, 9CD, 10ABD

Repérage et prise en charge des patients en burnout par les médecins d'Unisanté

AGATHE NGUYEN HUYNH^a, Dr ALEXANDRE BÉGUELIN^b, Dre PEGGY KRIEF^c, Dr RÉGIS MARION-VEYRON^b,
Dre ZAKIA MADIOUNI^c, Dr FRÉDÉRIC REGAMEY^c, Dr PHILIPPE STAEGE^b et Pre IRINA GUSEVA CANU^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 221-4

Faute de standard diagnostique, la prévalence de burnout professionnel (BP) reste incertaine. Unisanté a souhaité évaluer son ampleur dans sa patientèle et décrire les pratiques médicales en rapport au BP dans 2 de ses départements, le Département des polycliniques (DDP) et le Département santé, travail et environnement (DSTE). Une enquête en ligne a montré que 43/55 médecins participant à l'étude ont déjà diagnostiqué des patients en BP dans leur pratique. Deux focus groups ont permis d'évaluer l'intérêt et l'utilité d'un outil diagnostique standardisé pour les médecins du DDP et du DSTE. L'outil s'est avéré peu adapté sous sa forme actuelle, mais ce travail a permis de sensibiliser les médecins au BP et de clarifier les recommandations de dépistage et de prise en charge des patients en BP à Unisanté.

Detection and treatment of burnout by physicians of Unisanté

Lacking diagnostic standards, the prevalence of Occupational Burnout (OB) remains uncertain. Unisanté aimed to evaluate its magnitude in its patients and to evaluate the medical practices related to OB in two of its departments, the Department of the Polyclinics (DDP) and the Department of Occupational and Environmental Health (DSTE). An online survey has shown that 43/55 of the physicians participating in the survey have already diagnosed patients with OB in their practice. Two focus groups allowed to evaluate the interest and usefulness of a standardized diagnostic tool for physicians of the DDP and the DSTE. The tool turned out not to be appropriate in its present form, but this work allowed to sensitize physicians to OB and to clarify the recommendations for the screening and treatment of OB patients at Unisanté.

INTRODUCTION

Selon l'Enquête suisse sur la santé, en 2017, 20% des personnes actives ont déclaré éprouver un sentiment d'épuisement professionnel.¹ De plus en plus, les professionnels de la santé sont amenés à traiter des patients en burnout professionnel (BP), en particulier les omnipraticiens, les médecins du tra-

vail, les psychiatres et les psychologues du travail.² Malgré 60 ans de recherche, le BP n'a aucun standard diagnostique ni thérapeutique.³⁻⁵ Dans la Classification internationale des maladies (CIM), le BP n'est pas listé comme maladie, mais comme «facteur influant sur l'état de santé» et «motif de recours aux services de santé». Dans la pratique, le BP est souvent diagnostiqué comme trouble de l'adaptation avec réaction mixte anxieuse et dépressive. Il y a une grande hétérogénéité de pratiques.^{2,7} Ce manque de clarté et de contrôle sur l'efficacité de la prise en charge du BP, mais aussi sur son rôle dans le parcours de soins des patients en BP, est problématique en termes de qualité des soins. De plus, ces éléments peuvent participer au BP des médecins eux-mêmes.⁸

Faisant ce constat, une collaboration scientifique et technique européenne, nommée Network on the Coordination and Harmonization of European Occupational Cohorts (EU COST Action OMEGA-NET)⁹, a identifié le BP comme un enjeu de recherche prioritaire et s'est fixé comme objectif d'harmoniser sa définition et sa mesure. Une définition a été proposée et approuvée par 50 experts de 29 pays participant à cette action.¹⁰ Toutefois, l'harmonisation du diagnostic et de la prise en charge reste encore à faire.

Pour aider les médecins face au BP, le Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté) a souhaité, après un état des lieux du problème, proposer un outil facilitant la détection du BP grâce à une approche standardisée. Le Département des polycliniques (DDP) et le Département santé, travail et environnement (DSTE) ont porté ce projet. Ces 2 départements se trouvent aux extrémités du parcours thérapeutique avec, au DDP, des médecins généralistes de premier recours¹¹ et, au DSTE, des médecins du travail recevant dans la consultation «Travail et souffrance» des patients déjà en arrêt de travail ou licenciés, présentant des formes sévères de leurs problèmes de santé.¹²

MÉTHODES

La première phase du projet visait à objectiver la problématique du BP dans la patientèle d'Unisanté par un état des lieux de la détection et de la prise en charge des patients présentant ce problème. Pour cela, nous avons conçu un questionnaire auto-administré pour évaluer la prévalence du BP, les éléments utilisés pour poser un diagnostic, les prises en charge proposées aux patients et les suggestions d'amélioration de la détection et de la prise en charge du BP. Ce questionnaire a été adressé, en version électronique, à tous les médecins du DSTE et du DDP, soit 95 personnes.

^aSecteur académique, Département santé, travail et environnement, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1066 Epalinges,

^bPolyclinique de médecine générale, Département des polycliniques, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1005 Lausanne,

^cSecteur santé en entreprise, Département santé, travail et environnement, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1066 Epalinges

agathe.nguyen-huynh@unisante.ch | alexandre.beguelin@unisante.ch
peggy.chagnon-krief@unisante.ch | regis.marion-veyron@unisante.ch
zakia.madiouni@unisante.ch | frederic.regamey@unisante.ch
philippe.staeger@unisante.ch | irina.guseva-canu@unisante.ch

En parallèle, nous avons recherché les outils diagnostiques existants du BP. Contrairement aux nombreux outils d'auto-diagnostic à l'usage des patients, un seul outil à l'usage des professionnels (appelé par la suite «Outil») a été identifié. Il a été conçu, testé et validé en Belgique entre 2010 et 2019 par des méthodes quantitative et qualitative^{13,14} et y est utilisé dans le cadre d'un parcours de soins et de préventions secondaire et tertiaire.¹⁵ En accord avec ses concepteurs, l'Outil a été mis en adéquation avec la terminologie de la CIM-10 et celle utilisée en Suisse romande et reformaté à une page recto-verso. Par ailleurs, une réflexion sur la structuration d'un parcours thérapeutique coordonné entre les départements d'Unisanté a été initiée pour formuler des instructions d'orientation des patients diagnostiqués en BP en testant l'Outil. Enfin, 2 focus groups (un au DDP, un au DSTE) ont été constitués. Les membres de l'équipe-projet (EP) ont examiné

l'Outil de manière indépendante, afin de projeter son utilisation dans leurs consultations, et ont fait un bilan de l'intérêt et de l'adéquation de celui-ci pour leurs départements. Le questionnaire et l'Outil utilisés peuvent être consultés sur internet (doi.org/10.16909/DATASET/21).

RÉSULTATS

État des lieux

Sur les 95 médecins contactés, 52 ont participé à l'étude (taux de participation de 55%). Parmi eux, 43 participants ont été confrontés à des cas de BP dans leur pratique. La majorité faisait partie du DDP (74%), le DSTE étant plus petit que le DDP. La moitié étaient médecins assistants, un tiers médecins chefs de clinique et 9% médecins cadres.

TABEAU 1

Résultats de l'enquête sur la détection et la prise en charge de BP dans la patientèle d'Unisanté

^aLes 43 participants dans les résultats globaux incluent 32 médecins du DDP, 10 médecins du DSTE et 1 médecin du Département formation, recherche et innovation (DFRI) d'Unisanté; ^bPourcentage de participants ayant rapporté se baser sur l'anamnèse et le questionnaire autorapporté. Plusieurs réponses étaient acceptées; ^cPourcentage de participants ayant rapporté effectuer chaque prise en charge. Plusieurs réponses étaient acceptées; ^dPourcentage parmi les participants ayant déjà suspecté un burnout mais posé un autre diagnostic. Une seule réponse était acceptée; ^eThème(s) majoritairement abordé(s) par les participants.
BP: burnout professionnel; DDP: Département des polycliniques; DSTE: Département santé, travail et environnement.

	Résultats globaux (n = 43) ^a	Résultats pour le DDP (n = 32)	Résultats pour le DSTE (n = 10)
Nombre de cas de burnout sur 12 mois	Moyenne = 5,26 Écart type = 6,52 Médiane = 3	Moyenne = 4,59 Écart type = 6,33 Médiane = 3	Moyenne = 7,7 Écart type = 7,15 Médiane = 6
Nombre de consultations sur 12 mois	Moyenne = 553,66 Écart type = 538,58 Médiane = 400	Moyenne = 614,45 Écart type = 533,42 Médiane = 480	Moyenne = 404,6 Écart type = 558,56 Médiane = 180
Nombre médian de cas sur 100 consultations	0,8	0,6	2
Base du diagnostic^b			
• Anamnèse	100%	100%	100%
• Questionnaire autorapporté	14%	3%	40%
Prise en charge proposée^c			
• Rédiger un certificat médical d'arrêt de travail	77%	94%	20%
• Référer à un psychiatre ou psychologue	74%	75%	70%
• Effectuer un suivi rapproché à leur consultation	70%	81%	30%
• Référer à un médecin du travail	19%	16%	30%
• Prescrire un traitement médicamenteux	19%	25%	0%
• Contacter l'employeur	9%	0%	40%
• Orienter vers la consultation «Travail et souffrance» du DSTE	5%	6%	0%
Participants ayant déjà suspecté un burnout mais préféré poser un autre diagnostic^d	35%	19%	90%
Raison d'un autre diagnostic			
• Absence de consensus sur la définition et les critères diagnostiques du burnout	47%	33%	56%
• Lien avec le travail pas évident	33%	50%	22%
• Prise en charge par l'assurance-maladie	2%	17%	0%
Suggestions quant à l'amélioration de la prise en charge du burnout^e	<ul style="list-style-type: none"> • Définition et critères/outils diagnostiques clairs • Meilleures recommandations • Meilleure communication entre les différents acteurs de la prise en charge • Formation • Favoriser l'implication de l'employeur • Prévention 	<ul style="list-style-type: none"> • Définition/critères diagnostiques clairs • Recommandations claires • Formation (notamment sur outils à utiliser) • Réseau de suivi 	<ul style="list-style-type: none"> • Définition/critères diagnostiques clairs • Prévention (notamment primaire) • Meilleure coordination de la prise en charge
Participants trouvant intéressant pour leur pratique clinique d'y intégrer un outil de détection standardisé du burnout	88%	84%	100%

TABEAU 2 Principales conclusions des focus groups

Ces focus groups portaient sur l'utilité de l'Outil au DDP et au DSTE.
EP: équipe-projet; Outil: seul outil à l'usage des professionnels identifié par l'EP.

	Département des polycliniques (DDP)	Département santé, travail et environnement (DSTE)
Appréciation de l'Outil	Temps de remplissage évalué à 45 minutes Outil trop long, lourd et chronophage dans le contexte de consultations de médecine générale, avec des médecins souvent en début de carrière qui manquent d'expérience, notamment avec les problématiques de santé au travail, et pour qui le remplissage de cet Outil serait laborieux	Temps de remplissage évalué à 15 minutes après la consultation de médecine du travail Outil redondant au DSTE car la consultation «Travail et souffrance» est standardisée de manière à repérer des problèmes en lien avec le travail
Bilan	L'EP a prévu de créer, sur la base du prototype testé, un outil plus court et plus pratico-pratique pour les médecins du DDP. Cet outil agirait comme un «pense-bête» qui présenterait la liste des éléments-clés du BP, tout en laissant aux médecins la liberté de choisir comment les explorer avec le patient	L'Outil n'est pas utile pour la consultation «Travail et souffrance», mais pourrait éventuellement être utilisé pour les consultations périodiques en entreprise, avec des employés exposés à des risques psychosociaux. Ce besoin devra être évalué par une étude ad hoc ultérieure

La prévalence du BP sur 12 mois est estimée à 1%. Elle est plus élevée au DSTE qu'au DDP (**tableau 1**). Les différences en termes de prise en charge des patients en BP sont très marquées. Au DDP, la quasi-totalité des médecins rédige un certificat médical d'arrêt de travail versus seulement 20% des médecins du DSTE. De plus, seuls les médecins du DDP semblent prescrire un traitement médicamenteux et, a contrario, seuls les médecins du DSTE semblent contacter l'employeur.

Le BP semble difficile à diagnostiquer: 35% des participants ont déclaré avoir déjà suspecté un BP mais ont posé un autre diagnostic, principalement à cause de l'absence de consensus sur la définition et les critères diagnostiques du BP. Les suggestions les plus fréquentes pour améliorer la prise en charge du BP étaient de clarifier la définition, les critères diagnostiques et les recommandations de prise en charge du BP, et de favoriser la communication entre les différents acteurs.

La plupart des participants (88%) ont jugé intéressant d'intégrer un outil standardisé de détection du burnout dans leur pratique, alors que 40% des médecins du DSTE et seulement 3% de ceux du DDP recourent à des outils d'autodiagnostic de BP.

Recommandations en matière de repérage et de la prise en charge du burnout

L'EP a défini les critères facilitant le repérage des patients potentiellement en BP. Ces critères ont été inscrits sur l'Outil. Pour la prise en charge des patients en BP, les recommandations ont été surtout utiles au DDP qui emploie un grand nombre de médecins assistants. L'EP leur a recommandé de se référer systématiquement à leur chef de clinique. De plus, des connexions avec le DSTE et l'Unité de psychiatrie de liaison de la polyclinique ont été établies afin d'identifier des interlocuteurs pouvant aiguiller si besoin les chefs de clinique du DDP. Le **tableau 2** présente les conclusions principales des 2 focus groups sur l'intérêt et l'utilité de l'Outil d'aide à la détection du BP au DDP et au DSTE.

CONCLUSION

Ce projet a eu un intérêt pédagogique en sensibilisant des médecins des différents secteurs et spécialités à la probléma-

tique du BP dans la patientèle d'Unisanté. À l'échelle de l'institution, ce projet interdisciplinaire et interdépartemental a permis d'identifier et de mettre en relation les différents acteurs intervenant dans le repérage, l'accompagnement et l'orientation des patients en BP afin de construire un parcours thérapeutique coordonné et promouvoir les collaborations au sein d'Unisanté.

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

Remerciements: Nous remercions Franca Valceschini, secrétaire médicale, et les médecins du Département des polycliniques et le Département santé, travail et environnement qui ont participé à ce projet.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- En objectivant la problématique de burnout professionnel (BP) dans la patientèle d'Unisanté, ce projet a répondu aux demandes des médecins, notamment des médecins assistants, et a permis de clarifier la définition, le diagnostic et la prise en charge de BP
- L'outil diagnostique testé servira de base pour élaborer un outil facilitant le repérage des patients en BP par des médecins généralistes
- Cet outil serait aussi un moyen de sensibiliser les médecins généralistes aux situations de souffrance au travail, parfois difficiles à repérer en consultation de médecine générale, et à l'intérêt d'une collaboration plus étroite avec les médecins du travail. Ces derniers étant moins contraints sur le plan assésurologique lors du diagnostic de BP, la collaboration entre les 2 spécialités permettrait de réduire les difficultés diagnostiques exprimées par les médecins généralistes et d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients

- 1 Office fédéral de la statistique. Enquête suisse sur la santé (ESS). Conditions de travail et état de santé, 2012-2017. Office fédéral de la statistique, 2019; n° OFS 213-1707.
- 2 *Droz N, Wahlen A. Burnout : la maladie du xxi^e siècle ? Lausanne (CH): Favre, 2018.
- 3 Kaschka WP, Korczak D, Broich K. Burnout: a fashionable diagnosis. Dtsch Arztebl Int 2011;108:781-7.
- 4 Bresesti I, Folgori L, De Bartolo P. Interventions to reduce occupational stress and burn out within neonatal intensive care units: a systematic review. Occup Environ Med 2020;1-5.
- 5 Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, et al. Prevalence of burnout among physicians: a systematic review. JAMA 2018;320:1131-50.
- 6 Organisation mondiale de la santé. CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des maladies. Dixième révision, Genève (CH): Organisation mondiale de la santé, 1994.
- 7 *Guseva Canu I, Mesot O, Györkös C, Mediouni Z, Mehlum IS, Bugge MD. Burnout Syndrome in Europe: Towards a Harmonized Approach in Occupational Health Practice and Research. Ind Health 2019;57:745-52.
- 8 *Anon A. Burnished or burn out the delights and dangers of working in health. Lancet 1994;344:1583-4.
- 9 Turner MC, Mehlum IS. Greater coordination and harmonisation of European occupational cohorts is needed. Occup Environ Med 2018;75:475-6.
- 10 **Guseva Canu I, Marca SC, Dell'Oro F, et al. Harmonized definition of occupational burnout: A systematic review, semantic analysis, and Delphi consensus in 29 countries. Scand J Work Environ Health 2020; DOI:10.5271/sjweh.3935.
- 11 *Chiarini B. Projet de sensibilisation des médecins à la santé au travail [dissertation]. Lausanne (CH): Université de Lausanne, Faculté de biologie et médecine, 2012.
- 12 Besse C, Grolimund Berset D, Studer R, et al. Consultation pluridisciplinaire « souffrance au travail » : une expérience romande. Rev Med Suisse 2016;12:276-9.
- 13 Hansez I, Dorina R, Firket P, Braeckman L. Évolution 2010-2018 du burnout en Belgique et intérêt de l'utilisation conjointe de deux outils de diagnostic : rapport de recherche, 2019.
- 14 Hansez I, Mairiaux P, Firket P, Braeckman L. Recherche sur le Burnout au sein de la population active belge : rapport final, 2010.
- 15 Projet pilote de prévention intégrée contre le burnout 2020. Disponible sur : socialsecurity.belgium.be/fr/elaboration-de-la-politique-sociale/projets-pilote-prevention-integree-contre-le-burn-out

* à lire

** à lire absolument

Aptitude cognitive à la conduite automobile: retour d'expérience du Centre Leenaards de la Mémoire

SABRINA CARLIER^a, Pr JEAN-FRANÇOIS DEMONET^a et Dr OLIVIER ROUAUD^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 225-9

Les troubles cognitifs peuvent interférer avec l'aptitude à la conduite automobile. Une hausse des demandes d'évaluation ciblée sur cet aspect est observée au Centre Leenaards de la Mémoire. Les modifications de la loi pourraient être un facteur explicatif. Les avis formulés en 2019 sont majoritairement défavorables chez les patients présentant des troubles cognitifs dus à une maladie d'Alzheimer ou une pathologie apparentée, mais jamais en lien avec le vieillissement seul. Les avis défavorables sont fréquents avant l'âge de 75 ans. Chaque situation est donc unique et chaque décision prise se base non pas sur l'âge du patient, ni sur le diagnostic étiologique, mais sur le profil cognitif. Nous abordons dans cet article les raisons d'un avis défavorable et les discutons dans le contexte des missions de notre centre.

Cognitive fitness to drive: feedback at Leenaards Memory Centre

Cognitive impairment can interfere with the fitness to drive. An increase in requests to assess this aspect is observed at Leenaards Memory Centre. Changes in the law could be an explanatory factor. The views formulated in 2019 are mainly unfavorable because all the patients present cognitive disorders, generally attributed to Alzheimer's disease or a related disorder, but never linked with aging only. Moreover, unfavorable views are frequently expressed before the age of 75. Therefore, each patient is unique, and each decision is based neither on the patient's age or his diagnosis, but rather on his cognitive profile. In this article we discuss the reasons for an unfavorable view and discuss them in the context of the tasks of our centre.

INTRODUCTION

Le Centre Leenaards de la Mémoire (CLM) du CHUV a comme missions de soins le diagnostic et la prise en charge de personnes présentant des troubles cognitifs suspects de maladie d'Alzheimer (MA) ou de syndromes apparentés. L'aptitude cognitive à la conduite automobile est évaluée chez certains de ces patients. Cet avis se donne en équipe pluridisciplinaire et intègre plusieurs paramètres. Ces patients sont parfois anosognosiques ou dans le déni de leurs difficultés, ce qui justifie une hétéro-anamnèse avec un proche. Il est important de tenir compte du jugement de ce dernier quand il signale une conduite limite ou dangereuse, car cela se vérifie

environ 8 fois sur 10 lors d'un test de conduite sur route.¹ Malgré le manque de validité écologique, l'examen neuropsychologique conditionne le jugement clinique du médecin. Celui-ci va permettre d'identifier les conducteurs à risque et de faire une prédiction sur la base du profil cognitif. Il n'existe pour autant pas de consensus sur les domaines cognitifs à évaluer ou les tests à utiliser. L'évaluation de certaines fonctions, telles que la perception visuelle, les capacités visuo-spatiales, l'attention sélective et divisée, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives, serait toutefois impérative pour déterminer l'aptitude à la conduite.² Les données sont plus controversées pour ce qui est du langage et de la mémoire. Il est aussi nécessaire, lors de cet examen, de tenir compte des paramètres mesurés et des données confondantes (par exemple, faible niveau d'acquisition scolaire, maîtrise de la langue française, anxiété de performance...). La nosognosie de ses propres aptitudes et l'énonciation d'éventuelles critiques concernant les restrictions mises en place sont aussi des informations importantes. Lorsque ces données ont été collectées, le neuropsychologue émet un avis favorable ou non à la poursuite de la conduite automobile. En cas de doutes ou de difficultés d'interprétation de résultats (par exemple, scores limites, anxiété entravant les performances aux tests, données normatives absentes en raison du faible niveau socioculturel...), une course d'essai sur route avec l'un des moniteurs d'auto-école collaborant avec les centres mémoire est demandée. Elle n'a actuellement aucune valeur juridique en Suisse, mais s'avère utile dans les situations limites.

Cet article a pour objectifs de rapporter la part de l'évaluation de l'aptitude cognitive à la conduite au sein de l'activité du CLM, d'identifier les raisons d'un avis défavorable et de partager nos réflexions avec nos médecins correspondants sur ce sujet sensible pour les patients dans le contexte de nos missions. Les résultats rapportés ici sont basés sur des données statistiques agrégées, issues des systèmes de gestion de l'activité du CLM.³ Seuls les résultats des patients âgés de 65 ans et plus ont été analysés sur la période 2013-2019, sachant que l'année 2013 (date de l'ouverture du CLM) semble peu représentative de l'activité du centre. L'information à propos de l'avis formulé a été recueillie soit au sein du rapport neuropsychologique, soit au sein de notre système d'information. Une analyse plus fine de l'année 2019 est également réalisée, car elle intègre l'uniformisation entre les neuropsychologues des critères de l'aptitude à la conduite et une nouvelle approche diagnostique distinguant systématiquement le stade évolutif, l'étiologie et le profil cognitif des troubles.

^aDépartement des neurosciences cliniques, Centre Leenaards de la Mémoire, CHUV, 1011 Lausanne
sabrina.carlier@chuv.ch | jean-francois.demonet@chuv.ch
olivier.rouaud@chuv.ch

HAUSSE DES DEMANDES D'ÉVALUATION DEPUIS 2016: EFFET DE LA RÉVISION DE LA LOI MAIS PAS QUE

Nous constatons une hausse du nombre de demandes d'évaluation ciblée sur l'aptitude à la conduite entre 2013 et 2019 (**tableaux 1 et 2**). Elle a été évaluée chez 479 patients âgés de 65 ans et plus. La majorité était des hommes. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les hommes de ces générations sont plus nombreux à posséder un permis de conduire. Des études montrent aussi que les femmes (avec ou sans syndrome démentiel) cessent de conduire plus précocement⁴ car elles conduisent généralement moins fréquemment, ont moins confiance en leur conduite, sont plus facilement influencées par les propos de leur famille et adhèrent mieux aux recommandations de leurs médecins.⁵

Nous recensons 57 bilans neuropsychologiques ciblés sur cet aspect en 2014, soit 18% des demandes d'examen toutes problématiques confondues, versus 101 en 2019, soit un quart des bilans. Une hausse d'environ 43% a donc été observée en 5 ans. L'augmentation est particulièrement marquée entre 2016 et 2017 et entre 2017 et 2018. La révision en juillet 2016 des exigences médicales minimales pour posséder un permis de conduire, figurant dans l'annexe I de l'Ordonnance réglant l'admission des personnes et des véhicules à la circulation routière (OAC), pourrait être l'un des facteurs de cette augmentation. Les directives y sont assez précises concernant certaines fonctions sensorielles et maladies. Elles le sont moins pour ce qui est des troubles des fonctions cérébrales d'origine organique: la personne ne devrait pas présenter «de maladies ou de troubles psychiques d'origine organique perturbant de façon significative la conscience, l'orientation, la mémoire, l'intellect, la réactivité et pas d'autre trouble des fonctions cérébrales». En effet, la loi ne nous dit pas clairement quelles fonctions cognitives sont pertinentes pour l'aptitude à la conduite. Les différentes composantes de l'attention (sélective, divisée, soutenue, etc.) sont ignorées et les fonctions exécutives (inhibition, flexibilité mentale, etc.), qui sont pourtant fortement impliquées dans cette activité,⁶ ne sont pas mentionnées. Par ailleurs, la gravité des troubles cognitifs n'est pas clairement définie puisqu'aucun seuil n'est spécifié. Cette augmentation d'activité peut également être expliquée par une orientation plus systématique pour évaluer l'aptitude cognitive. La tâche du médecin peut s'avérer délicate dans un contexte d'évaluation obligatoire à 75 ans. En effet, il dispose seulement de quelques outils (Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini Mental State Examination (MMS), Trail Making Test, test de la montre), permettant certes de détecter des troubles cognitifs, mais pas de prédire les risques accidentels,⁷ ni d'appréhender l'ensemble des compétences cognitives nécessaires pour effectuer cette activité.⁸ Il se pourrait également que, une fois les troubles détectés, ils craignent de rompre l'alliance thérapeutique avec leurs patients en se prononçant à ce sujet, et préfèrent donc déléguer

TABLEAU 2		Nombre de rapports évaluant la conduite selon l'âge et le sexe	
Groupe d'âge	Femme	Homme	Total général
65-69	12 (2,5%)	37 (7,7%)	49 (10,2%)
70-74	42 (8,7%)	69 (14,4%)	111 (23,2%)
75-79	43 (9%)	93 (19,4%)	136 (28,4%)
80-84	28 (5,8%)	100 (20,9%)	128 (26,7%)
85-89	17 (3,5%)	25 (5,2%)	42 (8,8%)
90-94	2 (0,4%)	10 (2,1%)	12 (2,5%)
95-99	0	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Total général	144 (30%)	335 (70%)	479 (100%)

cette tâche à des centres spécialisés. Il est également possible de penser que les troubles cognitifs sont repérés plus précocement en médecine générale, en lien avec une amélioration des connaissances et une sensibilité accrue à ce domaine.

AVIS DÉFAVORABLE POUR L'APTITUDE À LA CONDUITE

L'âge n'y semble pour rien mais les pathologies cérébrales qui lui sont reliées si

Trois cent vingt-quatre patients ont reçu un avis défavorable, soit 68% des situations (**tableau 3**). Dans environ 16% des cas, l'avis des neuropsychologues est favorable et dans 17% sous réserves, à savoir qu'ils ont des doutes ou des difficultés à interpréter les résultats et qu'une course d'essai sur route avec un moniteur d'auto-école est donc demandée. La tendance observée est globalement la même quels que soient le sexe et l'âge. Environ 35% des patients ont par ailleurs un avis défavorable avant l'âge de 75 ans. Ces résultats indiquent que l'inaptitude à la conduite n'est pas liée à l'âge de l'individu, mais à un dysfonctionnement cérébral pathologique, qui peut se manifester avant l'âge du premier contrôle médical obligatoire, généralement sous la forme d'une MA ou de maladies apparentées. En effet, depuis le 1^{er} janvier 2019, les conducteurs âgés de 75 ans et plus doivent se soumettre à un examen cognitif obligatoire selon la révision de la loi. En termes de politique de santé publique et de sécurité collective, ce seuil chronologique est recevable par rapport à la prévalence importante des déficits sensoriels et des pathologies cognitives. En revanche, nos observations soulignent l'importance, pour les médecins traitants, d'être attentifs, bien avant cette limite d'âge, à tout changement cognitif de leurs patients qui pourrait influencer sur leurs capacités et aptitudes.

Profil cognitif plus important que l'étiologie et son retentissement fonctionnel

Le **tableau 4** montre que 64% des patients évalués en 2019 présentent un trouble neurocognitif (TNC) mineur (ou Mild

TABLEAU 1		Nombre de rapports évaluant la conduite chez les 65 ans et plus						
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre et pourcentage par rapport au total des rapports neuropsychologiques évaluant la conduite automobile		23 (9,8%)	57 (18,1%)	59 (20,3%)	54 (19,3%)	83 (21%)	102 (23,4%)	101 (24%)
Nombre de rapports neuropsychologiques totaux		235	315	291	280	395	436	420

TABLEAU 3

Avis selon l'âge et le sexe de 2013 à 2019

Sexe et groupe d'âge	Avis sur l'aptitude à la conduite automobile			Total général
	Défavorable	Favorable	Sous réserves	
Femme	105 (21,9%)	20 (4,2%)	19 (4%)	144 (30,1%)
65-69	9 (1,9%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	12 (2,5%)
70-74	31 (6,5%)	5 (1%)	6 (1,2%)	42 (8,8%)
75-79	31 (6,5%)	6 (1,2%)	6 (1,2%)	43 (9%)
80-84	21 (4,4%)	4 (0,8%)	3 (0,6%)	28 (5,8%)
85-89	11 (2,3%)	3 (0,6%)	3 (0,6%)	17 (3,5%)
90-94	2 (0,4%)	0	0	2 (0,4%)
Homme	219 (45,7%)	55 (11,5%)	61 (12,7%)	335 (69,9%)
65-69	25 (5,2%)	4 (0,8%)	8 (1,7%)	37 (7,7%)
70-74	48 (10%)	8 (1,7%)	13 (2,7%)	69 (14,4%)
75-79	58 (12,1%)	21 (4,4%)	14 (2,9%)	93 (19,4%)
80-84	62 (12,9%)	19 (4%)	19 (4%)	100 (20,9%)
85-89	18 (3,8%)	2 (0,4%)	5 (1%)	25 (5,2%)
90-94	8 (1,7%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	10 (2,1%)
95-99	0	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Total général	324 (67,6%)	75 (15,7%)	80 (16,7%)	479 (100%)

TABLEAU 4

Avis en 2019 selon le stade clinico-fonctionnel

Stade clinico-fonctionnel	Avis sur l'aptitude à la conduite automobile			Total général
	Défavorable	Favorable	Sous réserves	
Absence de troubles	0	2 (2%)	0	2 (2%)
Trouble cognitif majeur (DSM-5)	25 (24,7%)	3 (3%)	5 (5%)	33 (32,7%)
Trouble cognitif mineur (DSM-5)	35 (34,6%)	15 (14,8%)	15 (14,9%)	65 (64,3%)
Pas de diagnostic	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Total général	60 (59,3%)	20 (19,8%)	21 (20,9%)	101 (100%)

TABLEAU 5

Avis en 2019 selon la présentation syndromique

Présentation syndromique	Avis sur l'aptitude à la conduite automobile			Total général
	Défavorable	Favorable	Sous réserves	
Dominante cognitive / amnésique (atteinte de l'encodage et/ou du stockage)	31 (30,7%)	7 (6,9%)	10 (9,9%)	48 (47,5%)
Dominante cognitive / non amnésique – trouble du langage	0	2 (2%)	0	2 (2%)
Dominante cognitive / non amnésique – trouble visuel	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Absence de troubles	0	2 (2%)	0	2 (2%)
Présentation diffuse	4 (4%)	0	1 (1%)	5 (4,9%)
Syndrome dysexécutif cognitif ou/et comportemental prédominant	24 (23,8%)	9 (8,9%)	9 (8,9%)	42 (41,6%)
Pas de diagnostic	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Total général	60 (59,5%)	20 (19,8%)	21 (20,8%)	101 (100%)

Cognitive Impairment (MCI)) et 33% ont un TNC majeur (ou démence). La raison de l'inaptitude est donc toujours la présence d'un TNC. Nous n'avons pas eu à nous prononcer pour des cas de plaintes subjectives (sans trouble objectif) alors que cela représente une part importante des diagnostics faits au CLM. Ce sont les patients présentant un TNC majeur (Clinical Dementia Rating (CDR) ≥ 1) qui ont reçu essentiellement un avis défavorable (76% des patients). L'avis est moins tranché pour ceux qui ont un TNC mineur (CDR $\leq 0,5$): environ la moitié des patients ont reçu un avis défavorable, tandis que l'autre moitié reçoit un avis favorable ou sous réserves. Ces résultats semblent en accord avec l'avis des experts dans le domaine, à savoir que l'arrêt de la conduite ne devrait en aucun cas être recommandé sur la base seulement du stade évolutif ou de l'étiologie des troubles cognitifs, en raison d'une grande variabilité des performances chez les patients.⁹ Bien que certains auteurs aient proposé des recommandations et algorithmes décisionnels,¹⁰ il n'existe pas à l'heure actuelle de lignes directrices claires.¹¹ La majorité des experts recommandent qu'un patient présentant un TNC majeur soit déclaré inapte lorsque le score au CDR est supérieur à 1. En revanche, la situation est moins claire pour les patients présentant un TNC mineur au vu de la grande hétérogénéité des profils.¹² Dans ce contexte, la recherche de drapeaux rouges¹³ est essentielle, à savoir le jugement des proches sur une conduite « limite ou dangereuse », les antécédents de contraventions (dans les 2-3 ans précédents) et d'accidents (dans les 5 ans précédents), ainsi qu'une anamnèse de réduction du kilométrage et de restriction de conduite. Ce sont les patients avec des troubles cognitifs diffus qui obtiennent majoritairement un avis défavorable (tableau 5). Ceci n'est pas étonnant vu que les troubles cognitifs sont probablement plus sévères chez ces patients et témoignent d'une phase plus avancée de leur maladie. À l'opposé, les 2 patients avec une atteinte langagière prédominante ont reçu un avis favorable, ce qui signifie que la présence de troubles langagiers isolés ne constitue pas nécessairement une contre-indication à la conduite automobile. Ce résultat pourrait être en accord avec certains groupes de recherche qui ont montré qu'il n'y a pas de relation claire entre l'aphasie et l'aptitude à la conduite. Les patients avec une atteinte mnésique prédominante ont reçu plus d'avis défavorables que ceux présentant des troubles essentiellement dysexécutifs. Bien que la présence d'autres troubles cognitifs, associés aux troubles mnésiques ait pu conduire à cet avis, ce résultat nous a quelque peu surpris car

la mémoire épisodique a, semble-t-il, souvent été sous-évaluée dans le domaine de la conduite. Il semble toutefois important d'en tenir compte car elle fait désormais pleinement partie des critères de la nouvelle loi.

La MA et les troubles vasculaires sont les principales étiologies (**tableau 6**) observées. Elles sont les causes les plus fréquentes chez les plus de 65 ans. Les données montrent également qu'un examen n'est pas uniquement défavorable dans le cadre d'une MA car 55% des patients qui ont reçu un avis défavorable présentent d'autres diagnostics étiologiques. Elles suggèrent aussi que ce n'est pas parce qu'un patient est atteint d'une MA qu'il ne peut plus conduire étant donné que 20% d'entre eux obtiennent un avis favorable ou sous réserves. Ceci confirme à nouveau que l'arrêt de la conduite ne devrait en aucun cas être recommandé sur la base d'un diagnostic étiologique, en particulier de MA, sachant que celle-ci peut être diagnostiquée précocement et se manifester sous des formes cognitives différentes.

Un autre résultat intéressant est que douze personnes n'ont pas reçu de diagnostic, probablement parce qu'elles ont décidé d'arrêter tout suivi avant la restitution. Ceci fait discuter cette question spécifique dans le contexte des missions d'un centre mémoire, mais aussi plus généralement de la question des annonces faites aux patients.

Le dilemme: peut-on annoncer deux mauvaises nouvelles lors d'une seule consultation?

L'inaptitude à conduire un véhicule est un sujet délicat à aborder avec les patients, car la perte du permis de conduire peut avoir des conséquences importantes dans leur vie quotidienne (perte d'autonomie, symptômes dépressifs, isolement social, etc.), mais aussi au niveau médical, notamment sur les suites du plan de soins et de la prise en charge, du fait d'un risque de rupture dans l'alliance thérapeutique. En effet, certaines personnes peuvent réagir fortement en manifestant de la colère, de l'agressivité, et en exprimant leur intention de continuer à conduire, mais également leur refus d'investigations complémentaires à des fins diagnostiques et de prise en

charge. Dans les cas les plus extrêmes, heureusement rares, certains patients peuvent exprimer des menaces de suicide ou de mise en poursuite légale. Ceci témoigne de la difficulté de l'annonce de l'inaptitude et de la temporalité de celle-ci. Cette annonce est une mauvaise nouvelle et fait partie des actions du plan de soins lorsque l'évaluation émet un avis défavorable. Elle doit être formulée puisqu'il s'agit de protéger une personne vulnérable ainsi que les autres usagers et qu'il y a un cadre légal. Toutefois, cela génère une difficulté majeure lorsque celle-ci est en conflit temporel avec l'annonce de la maladie qui est à la cause de l'inaptitude. L'annonce diagnostique d'une MA est un temps fondamental de la prise en charge. Il s'agit d'un moment unique à l'origine fréquemment d'une sidération psychique et de manifestations d'émotions multiples, en particulier dans les stades légers à modérés, et qu'elle nécessite du temps pour être « digérée ». Certaines études rapportent que la question de la conduite est souvent évitée par les médecins pour qu'elle ne passe pas au second plan.¹⁴ D'autre part, les symptômes anxieux et dépressifs diminuent après l'annonce d'une MA,¹⁵ ce qui argue en faveur d'un état plus propice à recevoir ce type d'information de manière légèrement différée.

CONCLUSION

Les évaluations de l'aptitude à la conduite automobile sont de plus en plus fréquentes au CLM. La décision sur l'inaptitude n'est basée ni sur l'âge du patient ni sur l'étiologie des troubles, mais sur son profil cognitif déterminé à l'aide d'un examen neuropsychologique approfondi. La raison de l'inaptitude est toujours liée à une condition pathologique sous-jacente. Il nous semblerait préférable de pouvoir dissocier l'annonce de l'inaptitude de l'annonce de la maladie à l'origine de celle-ci tant les deux représentent de mauvaises nouvelles.

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

Remerciements: Au Dr Daniel Damian et à M. Mirco Nasuti du Centre Leenaards de la Mémoire qui nous ont extrait toutes les données présentées.

TABLEAU 6		Avis en 2019 selon le diagnostic étiologique		
Diagnostic étiologique	Avis sur l'aptitude à la conduite automobile			Total général
	Défavorable	Favorable	Sous réserves	
Autres neuro-dégénérescences	4 (4%)	1 (1%)		5 (4,9%)
Encéphalopathies	4 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	8 (7,9%)
Inconnu	6 (5,9%)	6 (5,9%)		12 (11,9%)
Maladie d'Alzheimer	27 (26,7%)	2 (2%)	8 (7,9%)	37 (36,6%)
Maladies - autres			1 (1%)	1 (1%)
Organiques - autres	1 (1%)			1 (1%)
Troubles psychiatriques		1 (1%)		1 (1%)
Vasculaire	18 (17,8%)	8 (7,9%)	9 (8,9%)	35 (34,6%)
Pas de diagnostic			1 (1%)	1 (1%)
Total général	60 (59,4%)	20 (19,8%)	21 (20,8%)	101

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Un test de dépistage cognitif anormal ne devrait pas mener d'emblée à une décision d'inaptitude, mais conduire à des examens complémentaires, tels qu'un bilan neuropsychologique
- En cas de détection de troubles aux tests systématiques après 75 ans, le motif principal de l'orientation vers un centre mémoire communiqué au patient et à son entourage doit être le bilan étiologique des troubles et non l'aptitude à la conduite. Celle-ci découlera de ce bilan et cela facilitera la communication ultérieure
- L'arrêt de la conduite n'est pas défini par l'étiologie des troubles mais par leurs profils
- Les maladies cognitives, à l'origine d'une inaptitude à la conduite, ne sont pas rares avant 75 ans, ce qui motive une attention particulière de chaque médecin aux changements cognitifs chez leurs patients

- 1 Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, et al. Driver route following and safety errors in early Alzheimer's disease. *Neurology* 2009;72:521-7.
- 2 Wolfe PL, Lehouck KA. Neuropsychological assessment of driving capacity. *Arch Clin Neuropsychol* 2016;31:517-29.
- 3 *Damian D, Rouaud O, Draganski B, et al. Memory Center: The Lausanne Model. *Clinical and Translational Neuroscience* 2018;2:1-8.
- 4 Baines N, Au B, Rapoport MJ, et al. Meta-analysis of driving cessation in dementia: does sex matter? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2018;73:1185-89.
- 5 Velayudhan L, Baillon S, Urbaskova G, et al. Driving cessation in patients attending a young-onset dementia clinic: a retrospective cohort study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2018;8:190-8.
- 6 Adrian J, Postal V, Moessinger M, et al. Personality traits and executive functions related to on-road driving performance among older drivers. *Accid Anal Prev* 2011;43:1652-9.
- 7 Joseph PG, O'Donnell MJ, Teo KK, et al. The Mini-Mental State Examination, clinical factors, and motor vehicle crash risk. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1419-26.
- 8 Rizzo M. Impaired driving from medical conditions: A 70-year-old man trying to decide if he should continue driving. *JAMA* 2011;305:1018-26.
- 9 Anstey KJ, Eramudugolla R, Chopra S, et al. Assessment of driving safety in older adults with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2017;57:1197-205.
- 10 *Büla C, Eyer S, Von Gunten A, et al. Conduite automobile et troubles cognitifs : comment anticiper ? *Rev Med Suisse* 2011;7:2184-9.
- 11 Carter K, Monaghan S, O'Brien J, et al. Driving and dementia: a clinical decision pathway. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:210-6.
- 12 Olsen K, Taylor JP, Thomas A. Mild cognitive impairment: safe to drive? *Maturitas* 2014;78:82-5. OU Fuermaier AB, Piersma D, de Waard D, et al. Assessing fitness to drive-A validation study on patients with mild cognitive impairment. *Traffic Inj Prev* 2017;18:145-9.
- 13 **Pasche C, Liaudet A, Selz R, et al. Aptitude à la conduite : prises en charge spécifiques en 2017. *Rev Med Suisse* 2017;13:1882-90.
- 14 Betz ME, Jones J, Petroff E, et al. « I wish we could normalize driving health »: A qualitative study of clinical discussions with older drivers. *J Gen Intern Med* 2013;28:1573-80.
- 15 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.

* à lire

** à lire absolument

Dossier électronique du patient: coffre-fort, poubelle à PDF, ou projet collectif de santé publique?

GAIA BARAZZETTI^a, BENJAMIN BUGNON^b, CHRISTIAN VON PLESSEN^c, Pr THOMAS BISCHOFF^d et ALAIN KAUFMANN^e

Rev Med Suisse 2021; 17: 230-3

L'arrivée du dossier électronique du patient (DEP) soulève de nombreuses questions concernant son adoption et ses plus-values pour les patients, les cliniciens et l'ensemble du système de santé. Sur la base des résultats d'un projet participatif réunissant des citoyens et des experts, nous montrons dans cet article que le DEP devrait être compris comme un projet collectif et évolutif au service des objectifs de santé publique, dont le développement devrait bénéficier d'apports conjoints des patients et des professionnels de santé. Ce dossier commun représente ainsi une opportunité majeure pour renforcer le partenariat patients-professionnels.

Electronic health record: strongbox, PDF bin, or collective public health project?

The advent of the electronic health record (EHR) raises many questions regarding its adoption and its added value for patients, clinicians and the entire healthcare system. Based on the results of a participatory project that brought together citizens and experts, we show that the EHR should be understood as a collective and evolving project serving public health objectives, and that both patients and healthcare professionals should contribute to its development. Therefore, this common project represents a significant opportunity to strengthen the patient-professionals partnership.

LE DOSSIER ÉLECTRONIQUE DU PATIENT ARRIVE

Cette année, le dossier électronique du patient (DEP) est mis à disposition de tous les patients et professionnels de santé de Suisse.^{1,2} Chaque patient a la possibilité d'ouvrir un dossier unique en ligne qui recueille ses informations et documents de santé de manière sécurisée et durable. Cette mise en réseau va faciliter le partage et l'accès en tout temps à des informations pertinentes via un simple navigateur web ou

une application mobile. La gestion des droits d'accès revient en premier lieu au patient.

Le DEP peut apporter d'importants progrès pour la médecine et la santé. D'une part, il offre la possibilité aux patients de se réapproprier l'information médicale qui les concerne et de les rendre acteurs de leur propre santé. D'autre part, il crée un espace unique pour partager et stocker les multiples informations dispersées chez les professionnels. Tout le système de santé devrait gagner en efficacité, sécurité, interactivité et par là améliorer la prise en charge des patients pour des soins mieux coordonnés et continus.

Le DEP est un projet local, régional et national. Le Parlement suisse a prévu une infrastructure décentralisée avec une mise en œuvre régionale, chapeauté au niveau national. Les professionnels de santé et leurs institutions sont ainsi appelés à former et s'affilier à des «communautés» qui mettent à disposition le DEP, en Romandie la communauté CARA.³ La loi fédérale garantit la sécurité et la protection des données. La participation est prévue sur une base volontaire pour les patients et professionnels n'exerçant pas dans les hôpitaux et les établissements médico-sociaux (EMS), mais seule une utilisation conjointe et régulière de cette plateforme peut apporter des bénéfices pour le système de santé.

Le DEP est donc un vecteur d'améliorations des soins et implique des changements socioculturels importants. Le projet «Espace de convergence des savoirs sur la santé personnalisée» (ECOS) (tableau 1) a été une première occasion

	TAB 1	Projet participatif ECOS	
--	-------	--------------------------	--

DEP: dossier électronique du patient; ECOS: Espace de convergence des savoirs sur la santé personnalisée; SantéPerSo: Santé personnalisée & Société; UNIL: Université de Lausanne.

^aResponsable de recherche, Le Collaboretoire, Unité de recherche-action, collaborative et participative, Université de Lausanne, 1015 Lausanne, ^bPharmacien, Doctorant, Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale, Université de Genève, 1211 Genève 4, Centre qualité et systèmes, Direction générale de la santé, État de Vaud, Avenue des Casernes 2, 1014 Lausanne, ^cDirection générale de la santé et Unisanté, Lausanne et Institut de la recherche clinique, Université de Danemark du Sud, Campusvej 55, 5230 Odense, Danemark, ^dRoute de Vevey 31, 1096 Cully, ^eDirecteur, Le Collaboretoire, Unité de recherche-action, collaborative et participative, Université de Lausanne, 1015 Lausanne
gaia.barazzetti@unil.ch | benjamin.bugnon@unige.ch
christian.von-plessen@vd.ch | th.bischoff@bluewin.ch
alain.kaufmann@unil.ch

Financé par la Fondation Leenaards dans le cadre de l'initiative SantéPerSo (www.santeperso.ch) et piloté par le Collaboretoire de l'UNIL (www.unil.ch/collaboretoire) le projet a réuni des chercheurs, des médecins généralistes et un «Collège de citoyennes et citoyens» composé d'une trentaine de participants, comprenant des patients et des participants à la recherche, afin de créer un espace de délibération, de confronter leurs visions de la santé personnalisée et d'identifier des pistes de convergence. Les citoyens ont été recrutés dans des cohortes de recherche et dans le cadre d'une enquête nationale sur la santé personnalisée et les biobanques. Suite à un atelier immersif en laboratoire, mis en place en collaboration avec L'éprouvette, laboratoire public de l'UNIL, et à des rencontres avec des experts, y compris des représentants de CARA et de la Fédération romande des consommateurs, le DEP a fait l'objet d'une délibération de type «world café»¹⁴ réunissant l'ensemble des participants.

de produire de manière participative une vision concertée entre citoyens et experts concernant les plus-values et les modalités du DEP.

Identifié par les citoyens participant au projet comme un outil permettant une prise en charge plus efficace et personnalisée, le DEP leur a permis de réfléchir au rôle du patient comme partie prenante de sa santé. Les résultats présentés ci-dessous résument les conclusions des citoyens concernant la valeur ajoutée du DEP et des pistes d'actions concrètes pour favoriser son adoption par les patients, les médecins et les professionnels de la santé.

LA PLUS-VALUE DU DOSSIER ÉLECTRONIQUE DU PATIENT COMME DOSSIER «COMMUN»

Selon les citoyens, la plus-value du DEP réside principalement dans sa fonction de dossier «commun», c'est-à-dire partagé entre patients et professionnels de santé, permettant de connecter et de rapprocher ces deux univers. En contraste avec des images plus courantes du DEP comme «coffre-fort» du patient ou comme «poubelle à PDF», l'idée d'un dossier commun incarne les attentes des citoyens vis-à-vis du DEP qui instaure une nouvelle dimension dans la relation entre patients et soignants.

Afin de réaliser cette plus-value, il est tout d'abord nécessaire pour les citoyens de construire la confiance collective dans le DEP en tant qu'outil «dans des mains publiques» et au service des intérêts de santé publique. La transparence sur la gouvernance du DEP par les pouvoirs publics, sur son financement et sur les coûts liés à sa mise en place représente un élément essentiel pour créer cette confiance.

INCLUSION DES PATIENTS ET DES PROFESSIONNELS

La loi accorde un rôle central au patient dans la gestion de son DEP, notamment en termes de saisie de ses propres données, d'attribution des niveaux de confidentialité et d'octroi de droits d'accès aux professionnels. Elle vise également à développer les compétences des patients en matière de santé. Cependant, les citoyens soulignent que la bonne réussite du DEP dépend de la prise en compte des limites des connaissances et pouvoirs du patient. Les compétences techniques peuvent varier selon l'âge, le niveau de formation, la familiarité avec les outils informatiques et la condition de vulnérabilité qui accompagne une maladie, tout comme la maîtrise limitée des patients du système de santé peut impacter leur capacité à prendre leur DEP en main.

Plusieurs idées de supports ont été proposées pour favoriser l'adoption du DEP par les patients. Ces supports devraient permettre une information large et diversifiée (informations dans les salles d'attente, campagnes de communication massives, envoi de tous-ménages par les communes, «DEP mobile» itinérant dans les lieux publics) et fournir un soutien à son utilisation par le patient (choix des documents pertinents à partager, conserver et intégrer à son DEP, tutoriels vidéo en ligne, «guichets» dans les hôpitaux, les pharmacies et les centres médico-sociaux (CMS)). La communication sur

les réseaux sociaux devrait aussi être mobilisée, afin d'éveiller la curiosité autour de l'outil, favoriser l'interaction et les échanges entre patients, proches et professionnels et pallier les limitations de la plateforme dans sa phase de mise en œuvre.

Parmi les leviers favorisant l'utilisation du DEP par les patients, les citoyens suggèrent de miser sur des dispositifs de «contagion sociale», tels que la mise en place de groupes d'entraide pour les patients et leurs proches, sur des modèles déjà existants dans les soins. Des citoyens «ambassadeurs du DEP» pourraient également être formés pour fournir un support aux patients ou promouvoir le DEP auprès des médecins.

PROJET «COLLECTIF» ET «ÉVOLUTIF»

Ce type de dispositifs visant la contagion sociale pourrait non seulement encourager son utilisation, mais également favoriser son adoption en tant que «projet collectif» au service d'objectifs de santé publique et dont la bonne réussite dépend de l'adhésion de l'ensemble des acteurs concernés: patients, professionnels et institutions de santé. La communication sur le DEP est considérée par les citoyens comme un élément essentiel pour l'adoption par le public. Parmi les messages forts à communiquer, il y a l'idée que le DEP va s'articuler avec le système de santé tel qu'il existe aujourd'hui, pour ensuite le faire évoluer vers de nouvelles approches de partage de l'information médicale et de la relation entre patients et professionnels. Dans ce sens, le DEP devrait être présenté comme un «outil évolutif» accompagnant la transition vers le futur système de santé. Si, dans la phase initiale, il ne sera qu'un repository de documents, il pourrait intégrer progressivement de nouvelles fonctionnalités au service des patients et des professionnels. Ce constat s'accompagne de l'idée qu'il faudra faire preuve d'indulgence et de patience à l'égard de cet outil, notamment dans la phase de lancement.

Bien que l'utilisation du DEP à des fins de recherche ne soit pas prévue à l'heure actuelle, les citoyens estiment que cette possibilité devrait être envisagée à moyen et long termes, comme c'est le cas à l'étranger. La recherche sur les données contenues dans le DEP, une véritable «mine d'or» selon les citoyens, pourrait produire des connaissances utiles pour améliorer la prise en charge de tout un chacun. Le DEP pourrait ainsi devenir un outil au service de la recherche en santé publique. On pourrait par exemple imaginer des appels à la participation des patients à des enquêtes et projets sur des sujets de santé publique, dans lesquels ils pourraient devenir des «cochercheurs».

CE QUE LES EXPÉRIENCES À L'ÉTRANGER PEUVENT NOUS ENSEIGNER

Un nombre croissant d'études montrent les bénéfices pour les patients et les praticiens d'un meilleur accès aux informations du dossier du patient. Le DEP suit une tendance qui se retrouve dans plusieurs pays, même si les approches varient.⁴ Une revue systématique décrit que lorsque les patients ont accès à leurs dossier et rapport de consultation, l'expérience est généralement positive. La communication patient-médecin

est plus efficiente et l'autogestion des soins et de la santé est meilleure, avec un sens de la responsabilité et un sentiment de confiance accrus chez le patient.⁵ La possibilité de lire les notes de consultations a également eu un effet positif chez les populations considérées comme les plus vulnérables, par leur condition socio-économique défavorisée. L'implication accrue du patient semble avoir parfois le pouvoir de dépasser les barrières sociales présentes. Les médecins ont également rapporté que la confiance et la satisfaction de leurs patients avaient augmenté, sans pour autant influencer leur charge de travail quotidienne au cabinet.⁶ Une revue *Cochrane* en cours⁷ indique qu'il est nécessaire d'étudier davantage les effets de l'accès au dossier électronique sur le patient en termes de critère d'évaluation de santé. Le partage d'informations avec le patient est néanmoins crucial et sa mise en œuvre demande de veiller continuellement aux aspects éthiques de la pratique des soins.⁸ Les futures études devraient nous aider à comprendre «comment» plutôt que «si» la technologie peut apporter une plus-value, afin de profiter au mieux du DEP.

UNE OPPORTUNITÉ MAJEURE POUR RENFORCER LA COLLABORATION PATIENTS-PROFESSIONNELS

Le DEP est un exemple de projet de santé publique qui mise sur la collaboration patients-professionnels dans un nouvel espace commun de partage d'informations. Il est temps de reconnaître que la qualité et la performance de nos services de santé sont le fruit d'une «coproduction» entre patients et professionnels.⁹ Nous sommes donc invités à considérer cette relation comme un «partenariat».¹⁰

Le processus d'innovation lié au DEP gagnera à s'appuyer sur ce paradigme de partenariat. Notre projet participatif ECOS a permis à un collectif de citoyens, cliniciens et chercheurs de produire une vision commune. Cette dynamique contraste avec un processus d'innovation linéaire classique piloté par des experts.¹¹ L'engagement de patients *early adopters* sera particulièrement important pour la réussite du DEP, de la configuration initiale de l'outil jusqu'aux développements futurs, en passant par l'adaptation des processus de soins.¹²

Les citoyens du projet ECOS ont souligné l'importance de cette dimension évolutive de la plateforme DEP. Initialement le patient ne contribuera qu'en téléchargeant quelques documents et en gérant les modalités d'accès aux documents produits par les professionnels, alors que de nombreuses «apps» sont actuellement proposées pour gérer ses soins et sa santé (préparation d'une consultation, journal de symptômes, capteurs connectés, etc.). Les fonctionnalités sont encore limitées, en comparaison avec certains portails-patients étrangers qui prévoient, par exemple, des fonctions de feedback sur les rapports médicaux.¹³ Plusieurs informations de santé sont en outre de nature dynamique et devraient être basées sur une décision partagée: la fiche de données d'urgence, la liste de médicaments ou des directives anticipées. Ces exemples illustrent des opportunités d'évolution qui seront certainement décisives pour le développement futur du DEP. La plateforme CARA gagnerait à proposer des fonctionnalités qui visent à soutenir l'implication du patient et à faciliter la gestion collaborative des informations clés avec les professionnels au fil du parcours de santé.

CONCLUSION

Les plus-values du DEP résultent d'une utilisation conjointe par le patient et les professionnels de santé. Tous les acteurs du système de santé gagneraient donc à «jouer le jeu» ensemble. Trois défis sont à relever pour ce qui concerne les praticiens:

- L'ouverture d'un DEP est une opportunité pour les soignants de communiquer aux patients leur volonté de collaborer et de développer ensemble de nouveaux modèles de coproduction de la santé où ils peuvent être de véritables partenaires.
- Le DEP, tel qu'il est proposé par CARA, est un service public accessible à tous en Romandie. La concurrence existe cependant pour gérer ces données de la part d'acteurs qui prétendent également mettre «le patient au centre» (Google, Apple, Facebook, Amazon et Microsoft (GAFAM), assurances), mais certainement pas dans l'intérêt général.
- L'intégration du DEP dans les pratiques implique des changements organisationnels et culturels. Une phase d'exploration et d'expérimentation est nécessaire qui gagne à être menée dans une étroite collaboration entre patients et professionnels.

Dans le contexte du développement d'une médecine et d'une santé «personnalisées», les citoyens d'ECOS ont identifié le DEP comme une opportunité majeure. La participation des citoyens-patients est – et sera – une condition clé de succès pour la mise en place du DEP, son adoption dans les soins et ses développements futurs.

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

Remerciements: Nous remercions les membres du Collège de citoyennes et citoyens d'ECOS pour leur engagement et leur précieuse contribution à l'élaboration des résultats et des réflexions présentés dans cet article: Laure Bonnevie, Annick Bonvin, Philippe Bourqui, Michel Cachemaille, Georges Delaloye, Neala Divorne, Martine Germain, Annette Girardet, Giorgio Heiman, Jean-Arnaud Heufke, Olivier Jauslin, Alexandre Moser, Arlette Oberson, Mauricette Peltier, Anne Piguet, Eric Pilet, Gilles Rochat, Christiane Serkis, Michel Ulmann et André Valenza.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les plus-values du dossier électronique du patient (DEP) dépendent de l'utilisation régulière et conjointe de l'outil par les professionnels et les patients
- La participation des patients à la mise en place et l'évolution du DEP est une nécessité pour favoriser son adoption et son intégration dans les pratiques de soins
- Le DEP est une opportunité majeure pour les professionnels de la santé pour développer de nouvelles formes de partenariat avec les patients
- Le DEP peut être un vecteur majeur de personnalisation de la santé

- 1 **eHealth Suisse. Dossier électronique du patient [En ligne] [cité le 8 avril 2020]. Disponible sur : www.dossierpatient.ch/fr
- 2 **Confédération Suisse, Conférence des directrices et directeurs cantonaux de la santé. eHealth Suisse [En ligne] [cité 2020 Apr 8]. Disponible sur : www.e-health-suisse.ch/
- 3 Association CARA. Avec CARA, restez connecté à votre santé [En ligne] [cité 2020 Apr 8]. Disponible sur : www.cara.ch/fr/Accueil/Avec-CARA-restez-connecte-a-votre-sante.html
- 4 Essén A, Scandurra I, Gerrits R, et al. Patient access to electronic health records: Differences across ten countries. *Health Policy and Technol* 2018;7:44-56.
- 5 Vermeir P, Degroote S, Vandijck D, et al. The patient perspective on the effects of medical record accessibility: a systematic review. *Acta Clin Belg* 2017;72:186-94.
- 6 Bell SK, Mejilla R, Anselmo M, et al. When doctors share visit notes with patients: a study of patient and doctor perceptions of documentation errors, safety opportunities and the patient-doctor relationship. *BMJ Qual Saf* 2017;26:262-70.
- 7 Ammenwerth E, Hoerbst A, Lannig S, et al. Effects of Adult Patient Portals on Patient Empowerment and Health-Related Outcomes: A Systematic Review. *Stud Health Technol Inform* 2019;1106-10.
- 8 D'Costa SN, Kuhn IL, Fritz Z. A systematic review of patient access to medical records in the acute setting: practicalities, perspectives and ethical consequences. *BMC Med Ethics* 2020;21:18.
- 9 *Batalden M, Batalden P, Margolis P, et al. Coproduction of healthcare service. *BMJ Qual Saf* 2016;25:509-17.
- 10 *Pomey M-P, Flora L, Karazivan P, et al. [The Montreal model: the challenges of a partnership relationship between patients and healthcare professionals]. *Sante Publique* 2015;27 (Suppl.1):S41-50.
- 11 Joly PB. Beyond the Competitiveness Framework? Models of Innovation Revisited. *Journal of Innovation Economics & Management* 2017;22:79.
- 12 *Leung K, Lu-McLean D, Kuziemytsky C, et al. Using Patient and Family Engagement Strategies to Improve Outcomes of Health Information Technology Initiatives: Scoping Review. *J Med Internet Res* 2019;21:e14683.
- 13 Gerard M, Fossa A, Folcarelli PH, et al. What Patients Value About Reading Visit Notes: A Qualitative Inquiry of Patient Experiences With Their Health Information. *J Med Internet Res* 2017;19:e237.
- 14 World Café, in: Méthodes participatives. Un guide pour l'utilisateur. Fondation Roi Baudouin et viWTA; 2006.

* à lire

** à lire absolument

LU POUR VOUS Risque de réinfection à SARS-CoV-2 chez les personnes IgG anti-spike et/ou antinucléocapside positives

À l'heure de la vaccination et dans des buts de santé publique, il semble essentiel d'avoir de plus amples connaissances sur le risque de réinfection à SARS-CoV-2 chez les personnes ayant des anticorps IgG spécifiques contre la maladie. Cet article a investigué l'incidence d'infection à SARS-CoV-2 confirmée par PCR, au sein des membres du personnel de l'hôpital universitaire d'Oxford, pouvant être séropositifs ou séronégatifs, et présenter des symptômes ou non. Au départ de l'étude, les anticorps IgG anti-spike et antinucléocapside ont été

mesurés chez le personnel de santé, qui a ensuite été suivi jusqu'à 31 semaines. L'étude a estimé l'incidence relative des tests PCR positifs et des infections symptomatiques nouvelles, en lien avec le statut sérologique, ajusté à l'âge, au genre, et au changement d'incidence au cours du temps. Au total, 12 541 personnes ont participé à l'étude, dont 11 364 ne présentaient pas d'anticorps spécifiques et 1 265 avaient des anticorps spécifiques présents, parmi lesquelles 88 ont présenté une séroconversion au cours du

suivi. Au total 223 personnes séronégatives anti-spike ont eu une PCR positive au cours du suivi, dont 100 pendant un screening, étant asymptomatiques, et 123 présentant des symptômes. Deux personnes séropositives anti-spike ont eu un tests PCR positif, les deux étaient asymptomatiques (rapport du taux d'incidence: 0,11; intervalle de confiance 95%: 0,03 à 0,44; $p = 0,002$). Il n'y a eu aucune infection symptomatique chez les personnes avec anticorps anti-spike présents. Les ratios étaient similaires chez celles avec

anticorps antinucléocapside présents seuls, ou combinés avec la présence d'anticorps anti-spike. **Commentaire:** La présence d'anticorps IgG anti-spike et/ou antinucléocapside semble corrélée à un risque très nettement diminué de réinfection à SARS-CoV-2 dans les 6 mois. Cette étude semble rassurante quant au risque de réinfection à SARS-CoV-2 à court terme, d'autant plus qu'elle n'a pas pris en compte l'immunité cellulaire. Les personnes suivies lors de l'étude étaient principalement en bonne santé et en dessous de 65 ans. Il est nécessaire de poursuivre les études afin de connaître plus en détail la durée de protection que pourrait conférer le système immunitaire, également au sein d'autres types de populations.

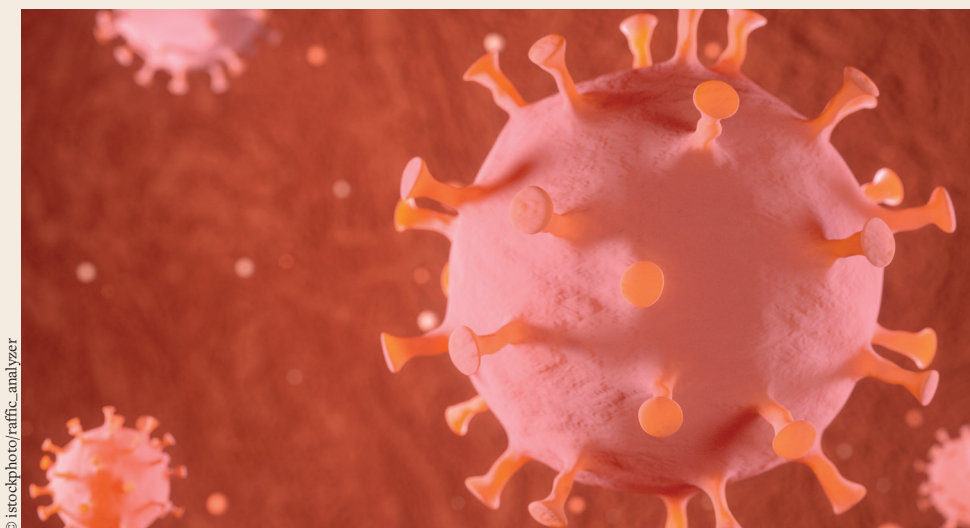
Dr Alexandre Béguelin

Département des polycliniques,
Unisanté, Lausanne

Coordination: Dr Jean Perdrix,

Unisanté (jean.perdrix@unisanté.ch)

Sheila F, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2034545. doi: 10.1056/NEJMoa2034545.



© istockphoto/raffie_analyzer

CARTE BLANCHE

ANESTHÉSIE GÉNÉRALE CHEZ LES PERSONNES EN SITUATION DE HANDICAP MENTAL



Dre Annouk Perret Morisoli

Service d'anesthésie
Hôpital du Valais
1951 Sion
annouk.perret-morisoli@hopitalvs.ch

L'anesthésie générale permet de procéder à certains examens en évitant la contention chez des personnes en situation de handicap mental sévère; la situation la plus fréquente est la réalisation de soins dentaires, associés parfois à une prise de sang, un examen des oreilles ou autre. Quand j'étais jeune assistante, j'ai vu des situations dans lesquelles l'équipe médico-

soignante immobilisait le patient sans état d'âme. Il fallait induire une anesthésie et cela justifiait les moyens utilisés. Aujourd'hui, je me demande encore comment j'ai pu trouver ces situations normales. Actuellement, le but est d'induire l'anesthésie générale sans avoir à recourir à la contention. Ici, la consultation préanesthésique est capitale et ne doit pas être laissée à une ou un

néophyte. Elle doit être réalisée en présence de la personne en situation de handicap et de sa personne de référence. Il convient de déterminer quel est le degré de compréhension du patient ou de la patiente et d'entrer en contact. Déterminer les situations générant du stress et les moyens à disposition pour le calmer est essentiel. Les limites du malade doivent aussi être déterminées: que se

laisse-t-il ou elle faire?

La prémédication avec un somnifère ou un anxiolytique permet au patient d'arriver plus détendu. Le moment de la prise est important. Si des difficultés sont prévues d'emblée, il est par exemple possible de la faire donner dans la voiture sur le parking de l'hôpital!

Il est arrivé qu'un patient ne prenne ses médicaments (donc la prémédication) qu'avec du yoghourt; mais alors il n'est plus à jeun! Un tel cas requiert la pondération des risques (broncho-aspiration à l'induction de l'anesthésie) et les bénéfices (patient calme et détendu). Dans cette situation il faut privilégier la sécurité du patient et renoncer à la prémédication.

Une étape cruciale est la pose de voie veineuse, qui permet la sédation et l'induction rapide et sûre de l'anesthésie. Par exemple, si la personne se laisse piquer mais s'agite en présence d'inconnus, il peut être judicieux de poser la perfusion dans la tranquillité de la chambre.

Sinon, l'induction au masque est possible. Cependant si l'adulte à endormir ne l'accepte pas, et se débat, la procédure peut tourner au pugilat. Chez les adultes, il faut plusieurs minutes avant que le patient ne



© istockphoto/Andrey Shevchuk

commence à s'endormir. Ceci est quasiment impossible sans sa collaboration!

Et la kétamine? J'apprécie peu ce médicament qui induit un état dissociatif dans lequel les patients «sont là» avec des yeux ouverts et une respiration spontanée, mais ne sont «pas là» car le regard est fixe et n'est plus habité. Il est rarissime de l'utiliser dans cette indication, car elle implique une injection forcée.

Au final, il reste à déterminer quelle est la meilleure stratégie

de prise en charge anesthésique. Notre métier qui semble si technique devient alors une mise en perspective de la procédure la plus bienveillante qui respecte le plus possible l'autonomie de la patiente ou du patient. En particulier, l'induction de l'anesthésie doit se faire sans heurts. En principe, une bonne prémédication, la présence d'une personne de confiance, de la souplesse de la part des soignants et la prise en compte sans conditions des besoins du malade permettent

un excellent déroulement de la procédure.

En cas de refus physique ou verbal du patient, nous préférons renoncer à l'anesthésie. Le soin des dents, par exemple, peut souvent attendre quelques jours, le temps d'adapter la stratégie. Le respect absolu des besoins des personnes incapables de discernement est ce qui importe le plus.

REVUE DE PRESSE

Pandémie: les lacunes numériques de la Suisse

(...) Ces dernières années, les autorités suisses n'ont cessé de vanter la place de notre pays dans les classements mondiaux. Championne de la numérisation, la Suisse est régulièrement à la pointe des comparaisons effectuées par le Forum économique mondial ou l'institut IMD de Lausanne. (...)

Mais lorsque l'on s'intéresse aux détails, mais aux détails qui comptent vraiment et qui nous touchent au quotidien, on se rend aujourd'hui compte de l'analpha-

bétisation impressionnante de notre pays. Et cela concerne avant tout les autorités, qui peinent à offrir des services numériques de qualité.

Prenons le système d'inscription pour se faire vacciner. On le voit dans plusieurs cantons, les services sont mal conçus et trop compliqués à utiliser par des seniors qui ne sont pas des as du numérique. À Genève, on a par exemple vu que l'adresse internet (URL) pour s'inscrire était beaucoup trop longue à composer. Le système d'authentification par SMS n'est non plus adapté à tous.

Autre exemple: le carnet de vacci-

nation électronique suisse, dont l'importance va aller crescendo. Il a fallu une enquête du média alémanique Republik.ch pour que l'anonymisation défectueuse des données soit réparée, sans parler des soucis de cybersécurité mis au jour. On a aussi vu que le système sanitaire suisse a eu beaucoup de peine à intégrer l'app SwissCovid dans son dispositif contre la pandémie. Et que dire de l'Office fédéral de la santé publique, qui refusait de dire, au printemps dernier, comment il utilisait les données de Swisscom pour détecter les attroupements?

Ce sont quelques exemples distincts, aux causes parfois différentes, mais ils sont terriblement révélateurs. Les autorités suisses, l'administration et le système sanitaire ont certes fait des efforts, mais ils ne fournissent pas encore des services de classe mondiale aux citoyens sur le plan numérique. Il est temps de se réveiller et de faire mieux, dans tous ces domaines.

Anouch Seydtaghia

Le Temps du 24 janvier 2021

Le spectacle vaccinal

Population épuisée, contacts humains évanescents, souffrance diffuse, récession économique: le quotidien s'alourdit, ces jours. Aussi nécessaires soient-elles, les actions de santé publique divisent la société et cloisonnent les esprits. À chaque décision, les controverses croissent et prennent une tonalité plus violente. Heureusement, il y a les vaccins, ces vieilles trouvailles soudainement métamorphosées en substances magiques, prodigieuses, sortes de talismans anti-désarroi civilisationnel. Leur arrivée est une promesse qui nous aide à tenir le coup et tenir ensemble (même les complotistes en font le ciment de leur existence commune). Les vaccins, donc, pourraient mettre fin à la pandémie avant l'automne. Ou pas.

Car il va falloir aller vite. Nous entrons dans une course de vitesse. Non seulement pour soulager le système de santé et l'économie, mais aussi pour ne pas se trouver pris de court par les variants, dont l'émergence inquiète les scientifiques. Sans que l'on sache bien pourquoi, en quelques semaines plusieurs sont apparus un peu partout dans le monde – Grande-Bretagne, Afrique du Sud, Brésil, États-Unis – et portent désormais non plus sur une ou deux, mais sur des dizaines de mutations. Une contagiosité accrue fait leur succès. Elle entraîne de facto une hausse de l'immunité de groupe nécessaire au contrôle de la pandémie. Certains variants pourraient aussi se montrer capables de contourner l'immunité des patients déjà infectés, voire d'échapper aux vaccins actuels. Et les données concernant leur létalité (supérieure ou pas?) restent incertaines – avec un penchant vers l'inquiétant.

Il y a plus grave. Selon des spécialistes de la modélisation, le virus du Covid et ses mutants ont encore une belle marge de «progression» (vers le pire). Si le hasard combiné à la pression évolutive les fait muter à quelques endroits précis, ils pourraient devenir encore plus transmissibles et mortels. Bref, une année après son arrivée sur la scène du monde, le Covid continue d'y faire le spectacle et de décider du scénario.

Question course de vitesse, nous en sommes à la lenteur des commencements (en Suisse particulièrement). Le virus se promène loin devant la riposte de l'humanité. Il faut dire que la logique nécessaire à la vaccination de masse représente un immense casse-tête. Après celui de Pfizer (et BioNtech), l'arrivée des vaccins de Moderna, puis certainement d'Astra-Zeneca,

exige la mise au point de trois filières de distribution. Et pour le moment, la production de vaccins ne suit pas la demande. Nous sommes en situation de pénurie d'un bien ultra-recherché, ce qui, dans notre monde capitaliste, donne tout pouvoir aux vendeurs. Certes, pour des gens comme vous (probablement) et moi, les vaccins devraient être des produits non commerciaux, des biens publics de l'humanité, comme le demande l'OMS. Mais malgré le cauchemar actuel on est loin de ce rêve. La priorisation de distribution aux nations par les producteurs de vaccins se fait selon des négociations commerciales, un souk international, qui s'est déroulé en bonne partie cet été (un moment où, en Suisse, de nombreux leaders politiques estimaient que la pandémie était terminée, si bien que nous avons traîné), dont les tenants et aboutissants se discutent dans les arrière-boutiques du pouvoir, hors de portée des contrôles démocratiques. Une immense boîte noire, dont l'opacité est le cœur des règles imposées par les entreprises (et que les pays ont dû accepter sous peine de se retrouver sans vaccin).

Aussi bien la Suisse que la Communauté européenne se plaignent de ne pas recevoir les doses selon le rythme promis par Pfizer. Pour des raisons peu claires (des travaux d'agrandissement de l'usine de production sont évoqués, mais rien n'est sûr), et sans que l'on sache si cela signifie que les contrats signés ne sont pas honorés, ni que l'on ait la moindre clarté sur la suite du programme. Les producteurs tiennent le couteau par le manche et nous ne connaissons même pas la forme du couteau. Nous ne savons pas non plus si d'autres pays sont en train de tirer leur épingle du jeu, et d'obtenir une accélération de la livraison de vaccins, à notre détriment. Des pays grands et puissants, ou, comme Israël, prêts à payer plus, et surtout à partager des données de leurs patients vaccinés (en l'occurrence, avec Pfizer), acceptant de brader l'éthique pour l'efficacité.

Coïncidence, ou véritable cause des retards ailleurs? En tout cas, le 23 décembre, le gouvernement américain a versé 1,95 milliard de dollars à Pfizer pour la livraison de 100 millions de doses supplémentaires, dont 70 millions à fournir avant le 30 juin. Forcément, lorsque la Suisse se plaint de ne pas recevoir dans les temps la première partie de ses 3 millions de doses précommandées, sa voix semble un peu faiblir. Quant aux pays pauvres, puisque les riches se sont rués sur les doses disponibles, il ne leur reste comme options que des donnant-donnant avec la Chine ou la Russie (pour des vaccins non scientifiquement validés), ou l'attente que COVAX, la démarche vaccinale solidaire portée par l'OMS, donne

ses premiers résultats. Mais l'argent manque. Une vaccination mondiale prendra des années, disent certains optimistes. Les pauvres sont les premières victimes dans les pays riches et seront sur Terre les derniers vaccinés.

Tout a changé, avec cette pandémie. Mais en même temps, le monde qui se révèle à nous – ces injustices, ce chaos qui nous déstabilisent et nous inquiètent – existait avant. La contestation du progrès aussi, de manière de plus en plus forte et étrange. Les vaccins représentent un succès majeur de la modernité et de la médecine. Et pourtant: leur utilisation est radicalement contestée par une partie de la population. Des groupes antivax s'organisent en milices, les réseaux sociaux complotistes forment une pandémie à part. Il faudrait vacciner les gens contre les fausses informations avant de pouvoir les vacciner contre le virus. En même temps, et comme en miroir, dans les mêmes pays, des individus refusent, pour eux, les règles éthiques de distribution des vaccins. Ils cherchent par tous les moyens d'égoïstes passe-droits. D'un côté comme de l'autre, les mêmes bases de narcissisme et de désir mimétique font germer une même violence. Nos sociétés sont malades de leur désordre avant d'être malade du Covid.

La crise nous oblige à nous poser les bonnes questions. La continuelle volonté de domination, la conception de la libération par la seule technologie ne suffisent pas à faire un programme pour un futur humain. Nous nous imaginions être parvenus à un stade d'avancement de civilisation unique dans l'Histoire. Malgré quelques imperfections, nous pensions vivre selon la raison, la justice et la maîtrise du monde. Or l'irrationnel prolifère, l'injustice a rarement été aussi répandue, voire banalisée, et la pandémie montre notre profonde – et constitutive – vulnérabilité, malgré notre savoir, face à la nature qui nous englobe et nous fait face. Nous nous sommes leurrés sur nous-mêmes. Il va falloir changer de manière de penser.

Et si l'urgence était de créer un monde plus poétique, et non un monde d'après copié sur celui d'avant? Et si, finalement, l'essentiel était affaire de courage (d'exister, de créer)? Comme l'a merveilleusement dit la jeune poétesse américaine Amanda Gorman à la prestation de serment de Biden: «Car il y a toujours de la lumière, si seulement nous sommes assez courageux pour la voir. Si seulement nous sommes assez courageux pour l'être.»

Bertrand Kiefer

TRAUMATOLOGIE DE L'APPAREIL MOTEUR

RMS
EDITIONS
M.H

Stratégies pour le médecin de premier recours

Henri Duruz
Daniel Fritschy
Laurence Prina

388 pages
65 CHF, 60 €
ISBN: 9782880494667
16,5 x 23,5 cm

©2021



2^e édition

TRAUMATOLOGIE DE L'APPAREIL MOTEUR

Henri Duruz, Daniel Fritschy, Laurence Prina

En cas d'accident, c'est le médecin de premier recours qui, le plus souvent, s'occupe de la victime. Comment différencier les cas qui nécessitent un traitement urgent de ceux qu'il devra référer au spécialiste ou qu'il pourra gérer lui-même ?

Cet ouvrage présente les éléments de la prise en charge en traumatologie et insiste sur les diagnostics peu évidents et les pièges que le praticien doit éviter. Pour chaque chapitre traitant d'une articulation ou d'un membre, un rappel anatomique, les signes cliniques, les diagnostics et les traitements sont présentés suivant une démarche systématique, résumée ensuite dans un algorithme. De nombreux schémas, dessins, radiographies, photographies illustrent ce livre devenu indispensable pour le traumatologue non spécialiste.

La première édition a reçu en 2009 le Prix Hans Debrunner, octroyé par la Société Suisse d'Orthopédie et de Traumatologie.

COMMANDE

Je commande:

___ ex. de **TRAUMATOLOGIE DE L'APPAREIL MOTEUR**

CHF 65.- / 60 €

Frais de port offerts pour la Suisse.

Autres pays: 5 €

En ligne: boutique.revmed.ch

e-mail: livres@medhyg.ch

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

ou retourner ce coupon à:

Editions Médecine & Hygiène | CP 475 | 1225 Chêne-Bourg

Vous trouverez également cet ouvrage chez votre libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....

.....

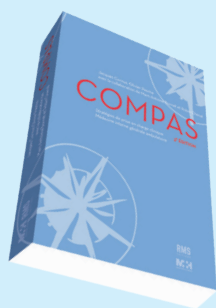
Date et signature

Je désire une facture ☐

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

Carte N°

Date d'expiration:



COMPAS 3^e édition

Stratégies de prise
en charge clinique

Sous la direction
de Jacques Cornuz et
Olivier Pasche

69 CHF | 790 pages
13,5 x 19,5 cm | 2019



TOOLBOX

Pour la pratique
du médecin de
famille

Sous la direction
d'Olivier Pasche

64 CHF | 680 pages
13,5 x 19,5 cm | 2019



DOCTEUR, J'AI 4^e édition

Stratégies
diagnostiques
et thérapeutiques

Sous la direction de
M.-A. Raetzo
et A. Restellini

79 CHF | 836 pages
16,5 x 23,5 cm | 2018



COACHING DES SOIGNANTS

Regards de deux
coachs sur les
turbulences du
monde des soins

René Chiolero et
Véronique Haynal

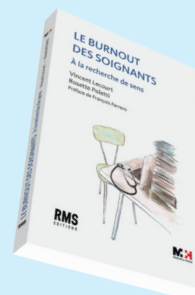
29 CHF | 396 pages
16,5 x 23,5 cm | 2019



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

Laurent Seravalli,
Pamela Indino-Bambi,
Caroline Zosso

18 CHF | 134 pages
11,5 x 18 cm | 2020



LE BURNOUT DES SOIGNANTS

À la recherche
de sens

Vincent Lecourt et
Rosette Poletti

25 CHF | 160 pages
16,5 x 23,5 cm | 2018

COMMANDE

Je commande :

- __ ex. de **COMPAS 3^e édition**
- __ ex. de **TOOLBOX**
- __ ex. de **DOCTEUR, J'AI 4^e édition**
- __ ex. de **COACHING DES SOIGNANTS**
- __ ex. de **PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS**
- __ ex. de **LE BURNOUT DES SOIGNANTS**

Frais de port offerts pour la Suisse dès 30 CHF d'achat.
Autres pays : 5 €

En ligne : boutique.revmed.ch

e-mail : livres@medhyg.ch

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

ou retourner ce coupon à :

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

Timbre/Nom et adresse

Date et signature

Je désire une facture ☐

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

Carte N°

Date d'expiration :

RMS
EDITIONS

M.H.
MÉDECINE & HYGIÈNE