

Le magazine médical de la Suisse Romande

médMAG

N° 1 FÉV 22

Dre méd.

Céline Fischer Fumeaux

« Soigner nos **enfants**,
c'est soigner
notre **avenir** »

40 · Portrait

« L'ostéoporose ne fait
pas partie des priorités
de santé publique »

8 · Un entretien avec
Pr. Dr méd. Olivier Lamy

Méthodes thérapeutiques
de la maladie thromboembolique
veineuse

46 · Dr méd. Adriano Alatri,
Dr méd. Sanjiv Keller,
Dr méd. Samuel Staubli

Troubles fonctionnels du tube
digestif en pratique clinique

61 · Congrès CMPR



1 Crédit de formation
spécifique de la SSMIG





- Peu d'énergie
- Peu de motivation
- Mauvaise concentration
- Humeur morose
- Sans joie

Brintellix® peut être un bon moyen de vaincre la dépression.

Brintellix®

Améliore l'humeur, la concentration, la motivation et peut aider dans la vie de tous les jours.¹

Brintellix® (vortioxétine). I: Traitement des épisodes dépressifs chez l'adulte (épisodes dépressifs majeurs), ainsi que traitement d'entretien ultérieur chez les patients dont les symptômes dépressifs ont bien répondu à Brintellix dans la phase aiguë du traitement P: La posologie recommandée chez l'adulte < 65 ans est de 10 mg par jour, au cours ou en dehors des repas. La dose peut être ajustée à max. 20 mg par jour ou min. 5 mg par jour. CI: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Utilisation simultanée avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A. Préc.: Enfants et adolescents, tentatives de suicide/idées suicidaires, convulsions, syndrome sérotoninergique ou syndrome malin des neuroleptiques, manie/hypomanie, agressivité/agitation, hémorragie, hyponatrémie, glaucome, patient âgés, patients souffrant de maladies rénales ou hépatiques. IA: Inhibiteurs non sélectifs irréversibles de la MAO, inhibiteurs sélectifs réversibles de la MAO-A (moclobémide), inhibiteurs non sélectifs réversibles de la MAO (linézolide), inhibiteurs sélectifs irréversibles de la MAO-B (sélégiline, rasagiline), médicaments sérotoninergiques, millepertuis, médicaments abaissant le seuil épileptogène, électroconvulsivothérapie, inhibiteurs du cytochrome P450 (inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p.ex. bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine)), inducteurs du cytochrome P450 (p.ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne), médicaments anticoagulants et antiplaquettaires, lithium, tryptophane, interférence avec le dépistage urinaire de drogues. G/A: déconseillé, risque accru d'hémorragie post-partum. EI: très fréquent: nausées; fréquent: rêves anormaux, vertiges, diarrhée, constipation, vomissements, prurit (généralisé). Prés.: comprimés pelliculés à 5 mg: 28 [B], 10 mg et 20 mg: 28, 98 et emballage hospitalier de 9x7 [B]. Gouttes buvables à 20 mg/ml (10.1% vol. alcool): 15ml [B]. Actuellement non commercialisés: comprimés 15 mg: 28, 98. Admis par les caisses. L'information professionnelle complète est publiée sur www.swissmedinfo.ch. Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon, www.lundbeck.ch 20012022FI Réf. 1. Information professionnelle Brintellix®: www.swissmedinfo.ch Lundbeck (Schweiz) AG, Balz-Zimmermann-Strasse 7, Case postale 5, CH-8058 Zurich Aéroport, Tél. 058 269 81 81, Fax 058 269 81 82, www.lundbeck.ch



Brintellix®
vortioxétine

Take care of **more than mood®**

médMAG

Impressum | N°1-FÉV 2022

Parution 6x/an

Année 2

ISSN 2674-0842

medEdition Verlag GmbH

Kirchrain 26, CH-8816 Hirzel

info@mededition.ch,

www.mededition.ch

Directrice et Directeurs associés

Séverine Bonini (Directrice de publication),

Christian Defièvre (Directeur de création),

Roman Vincenz (Directeur d'édition)

Rédaction

Séverine Bonini (Rédactrice en chef, sbb),

Alexandra Bucher (Assistante, lex), Mila de Bie (mdb),

Dre méd. Eva Ebnöther (Medical Advisor, ee),

Simona Moretti (smo), Dr méd. vét. Matthias Scholer (msc),

Katja Seifried (ks), Athena Tsatsamba Welsch (atw)

Correspondant-e-s permanent-e-s

Dr Klaus Duffner (kd), Dominique Götz (dg),

Dr Frank Grossmann (fg), Tanya Karrer (tk),

Regina Scharf (rs), Dre Therese Schwender (ts),

Dre méd. Kathrin Zimmermann (kzi)

Réalisation

aleanza.ch | Nicole Burger, Alina Hürlimann, Nicole Scherrer

aleanza.digital | Damian Müller

Crédits de formation spécifique de la Société Suisse

de Médecine Interne Générale (SSMIG)

Responsabilité scientifique: Dr méd. Johann Debrunner

Médecin-chef Cardiologie et Médecine Interne,

Chef de Cardiologie, Hôpital Uster, CH-8610 Uster

Abonnement

Suisse CHF 60 TVA incl., Etranger CHF 70

Tirage

5000 exemplaires

Impression et expédition

Kromer Print AG, CH-5600 Lenzburg

Copyright | medEdition Verlag GmbH

Le magazine et ses différents éléments sont protégés par des droits d'auteur. Toute utilisation par des tiers nécessite le consentement de l'éditeur. L'acceptation d'un texte et sa publication dans ce magazine entraînent le transfert du droit d'utilisation exclusif et illimité à l'éditeur. Cela inclut la publication sur support imprimé, ainsi que la reproduction et la distribution de tout type (y compris numérique). L'éditeur peut transférer ces droits à des tiers. Les contributions portant le nom ou l'abréviation de l'auteur ne reflètent pas automatiquement l'opinion des rédacteurs ou de l'éditeur. Les marques déposées ne sont pas toujours indiquées mais cela ne signifie pas que le produit n'est pas protégé. L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

L'éditeur décline toute responsabilité quant à l'exactitude des publications, des informations sur les dosages et des formes d'application.

Un air de printemps et de renouveau



Les journées rallongent, et nous retrouvons progressivement un sentiment de liberté que nous avons un peu oublié. Les deux dernières années nous ont montré que, dans les moments difficiles, l'être humain a une capacité d'adaptation et de résilience insoupçonnées. MédMag est né pendant ces mois turbulents et continue à se développer en venant encore plus près de vous et en s'assurant le soutien de spécialistes reconnus.

Notre troisième numéro seulement et nous sommes fiers de vous présenter les nouveaux membres de notre Advisory Board, constitué de quelques-uns des plus éminents spécialistes de la santé publique en Suisse. Nous leur souhaitons la bienvenue à bord de MédMag et nous réjouissons d'un échange enrichissant (p. 6). D'autres noms viendront nous rejoindre prochainement.

Les enfants sont notre futur

Nous faisons tout notre possible pour nous assurer du bien-être de nos enfants dès le moment où ils pointent le bout du nez. Dans le grand portrait que nous lui avons consacré, Dre méd. Céline Fischer Fumeaux, Médecin adjoint au Service de néonatalogie du Centre hospitalier universitaire vaudois, nous parle de l'entrée en service de la plus importante banque de lait maternel de Suisse et de son rôle essentiel pour la prise en charge des nourrissons. (p. 40)

L'ostéoporose, la mal-aimée de la santé publique

Dans une interview, le Pr. Dr méd. Olivier Lamy, Médecin-chef au Service de Médecine Interne et au Centre Interdisciplinaire des Maladies Osseuses (CIMO) au Centre hospitalier universitaire vaudois à Lausanne, parle de la situation paradoxale de cette maladie fréquente mais silencieuse et souvent oubliée. (p. 8)

Notre site Internet désormais disponible en français

Depuis le 1^{er} janvier 2022, vous avez accès à toutes les informations concernant medEdition et votre magazine MédMag, des articles, le calendrier des congrès, la formations continue et bien plus encore, sur la plateforme numérique www.mededition.ch (p. 39)

Nous vous souhaitons une bonne lecture de MédMag !

Séverine Bonini | Directrice de publication

Autres magazines spécialisés de la maison d'édition

brainMAG gastroMAG ONCOMAG

PraxisDepesche skinMAG

RECOMMANDÉ COMME
VACCINATION DE BASE¹

Prevenar 13[®]



Un pas en avant dans la prévention des maladies à pneumocoques.²

Références :

1. OFSP, CFV. Plan de vaccination suisse actuel ; directives et recommandations sur <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html> 2. Prevenar 13[®]: information professionnelle actuelle sur www.swissmedinfo.ch

Les références sont disponibles sur demande.

Information professionnelle abrégée de Prevenar 13[®] :

Prevenar 13[®] (vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, polyside pneumococcique des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F et protéine porteuse CRM₁₉₇). **Indications:** Immunisation active pour la prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. **Posologie:** Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois: 3 doses, avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses, la première dose généralement à l'âge de 2 mois, quatrième dose (rappel) entre l'âge de 11 et 15 mois. Dans le cadre d'un programme de vaccination standard, un autre schéma est possible: la première dose à partir de l'âge de 2 mois, la deuxième dose 2 mois plus tard et la troisième dose (rappel) entre l'âge de 11 et 15 mois. Nourrissons prématurés: primovaccination comportant 3 doses, à un intervalle d'au moins 1 mois, dont la première normalement à l'âge de 2 mois (possible dès l'âge de 6 semaines), avec une quatrième vaccination (de rappel) à l'âge de 11 à 15 mois. Nourrissons non vaccinés âgés de 7 à 11 mois: 2 doses, avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses, troisième dose au cours de la deuxième année de vie; enfants non vaccinés âgés de 12 à 23 mois: 2 doses, avec un intervalle d'au moins 2 mois; enfants non vaccinés âgés de 2 à 5 ans: 1 dose. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'un des principes actifs, à l'un des excipients, ou à l'anatoxine diphtérique. Maladies fébriles aiguës sévères. **Mises en garde/précautions:** Ne doit pas être administré par voie intravasculaire. Réaction anaphylactique. Thrombopénie et autres troubles de la coagulation. Protection limitée dans certaines circonstances/chez certains groupes de personnes ou aucune donnée disponible concernant la sécurité et l'immunogénicité. Risque d'apnées lors de l'administration chez les grands prématurés. Fièvre/traitement antipyrétique. Contient du sodium. **Interactions:** Peut être administré avec d'autres vaccins pédiatriques habituels en tenant compte du plan de vaccination suisse. **Effets indésirables:** Appétit diminué, fièvre, irritabilité, érythème, induration/tuméfaction, douleur/sensibilité au site d'injection, envie de dormir, sommeil de mauvaise qualité, convulsion (y compris crise convulsive fébrile), e.a. **Présentation:** 1x0.5 ml et 10x0.5 ml suspension injectable en seringue préremplie. Catégorie de vente B. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedinfo.ch. (V030)



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich

INTERVIEWS & DÉCLARATIONS

- 8** « L'ostéoporose ne fait pas partie des priorités de santé publique »
Un entretien avec Pr. Dr méd. Olivier Lamy
- 40** « Soigner nos enfants, c'est soigner notre avenir »
En conversation avec Dre méd. Céline Fischer Fumeaux
- 54** Le rôle essentiel de l'infirmière spécialisée en maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
Un entretien avec le Dr méd. Luc Biedermann, privat-docent, le Pr. Dr méd. Petr Hruz et le Dr méd. Christian Mottet, privat-docent

RÉSUMÉS & ÉTUDES

- 11 Asthme et obésité : perdre du poids est important – la bonne stratégie aussi
- 11 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : l'option des dérivés de coumarine
- 13 Maladie de Parkinson : marqueur de la progression
- 13 Maladie de Parkinson : conséquences du COVID long
- 14 Thérapie de la schizophrénie : de l'ocytocine contre les symptômes négatifs ?
- 14 Traitement de la schizophrénie : réduire ou non la dose d'entretien des antipsychotiques ?
- 15 Maladies neurodégénératives : faut-il protéger la tête des footballeurs ?
Avec un commentaire de Dr méd. Pierre-Etienne Fournier
- 16 Fonction thyroïdienne : TSH préconception pertinente pour le pronostic
- 16 Traitement de la dermatite atopique : apaiser le prurit
- 16 Kératose actinique : peu d'études sur la guérison à long terme
- 18 Synopsis de la dermatite atopique : toujours pas de traitement causal possible
- 18 Microbiote : le jeûne modifie la flore intestinale
- 19 Prévention du cancer des ovaires : la pilule protège les femmes porteuses d'une mutation BRCA
- 19 Médecine palliative : les oncologues ne veulent pas parler de la fin de vie
- 21 Cancer du col de l'utérus : autotest à faire chez soi
- 21 Troubles de la ménopause : une alimentation saine est-elle efficace contre les symptômes ?
- 22 Contraception intra-utérine au lévonorgestrel : bénéfices pendant la préménopause
- 22 Qu'en est-il du Baby-Boom ? Projets de famille reportés
- 24 DIU hormonal : sûr lors de lésions cervicales précancéreuses
- 24 Clairance de la kératose actinique : succès thérapeutique durable
- 24 Infection par le SARS-CoV-2 : microbiote et charge virale
- 25 Allergie au pollen : le changement climatique prolonge la saison des pollens
Avec un commentaire de Dre Regula Gehrig Bichsel
- 27 Nutrition : le jeûne intermittent pour la santé cardiaque ?
- 27 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : des incertitudes concernant les IPP

INTERMÉD

- 28 Courrier des lecteurs : MédMag ou l'art de joindre l'utile à l'agréable
- 39 www.mededition.ch : MédMag est aussi disponible en ligne
- 51 Diabète – d'aigu à chronique : le miracle de l'insuline

MédMag est un magazine de formation continue certifiée par la Société Suisse de Médecine Interne Générale (SSMIG)



FORMATION CONTINUE & CRÉDITS

- 30 Gynécologie : les inhibiteurs du SGLT-2 pour le syndrome des ovaires polykystiques
- 31 Neurologie : thrombose des veines cérébrales
- 32 Infectiologie : COVID long – le virus s’en va, les symptômes restent
- 34 Gastroentérologie : physiopathologie des maladies inflammatoires de l’intestin
- 34 Psychiatrie : quel est l’intérêt du dépistage de la dépression ?
- 35 Cardiologie : risque de dépression faible sous bêtabloquants
- 36 Neurologie : migraine chez les femmes
- 38 Questionnaire de formation continue certifiée à choix multiple (SSMIG)



MÉDECINE & SOINS

- 46 La maladie thromboembolique veineuse : méthodes thérapeutiques de la MTEV**
Dr méd. Adriano Alatri, Dr méd. Sanjiv Keller,
Dr méd. Samuel Staubli

CONGRÈS & ÉVÉNEMENTS

- 56 Rapport spécial : Traitement de la dépression – l’importance de l’affect positif
- 59 Anémie : carence en fer chez les personnes âgées
- 61 Dyspepsie fonctionnelle et intestin irritable : troubles fonctionnels du tube digestif en pratique clinique**
- 65 Affections thyroïdiennes : éviter les pièges diagnostiques
- 68 Congrès ESMO : nouvelles thérapies pour les tumeurs rares
- 70 Rapport spécial : Gestion multifactorielle des patient-e-s atteint-e-s de sclérose en plaques – options pour une évaluation différenciée de la cognition et de l’atrophie cérébrale
- 73 Diagnostic différentiel de la SEP : C’est clairement une SEP ! Ou peut-être pas ?
- 76 Rapport spécial : Traitement de la migraine avec des anticorps anti-CGRP – thérapie de 2° intention après un échec
- 78 Antipsychotiques : pharmacothérapie actuelle de la schizophrénie

INDUSTRIE & POLITIQUE

- 81 Directives anticipées : une aide pour s’informer et exprimer ses volontés
- 82 Prix SSMIG 2022 : contribution pour le meilleur travail scientifique original

Advisory Board MédMag



Dr méd. Pierre Coulon
Clinique de l’Oeil
Sion



Dr méd. Peter Jenoure
Clinica Ars Medica Centro Medico
Manno/TI



Pr. Dr méd. Omar Kherad
Médecin-chef
Service de médecine interne générale
Hôpital de La Tour
Meyrin



Pr. Dr méd. Andreas Kleinschmidt
Médecin-chef
Service de neurologie, HUG
Genève



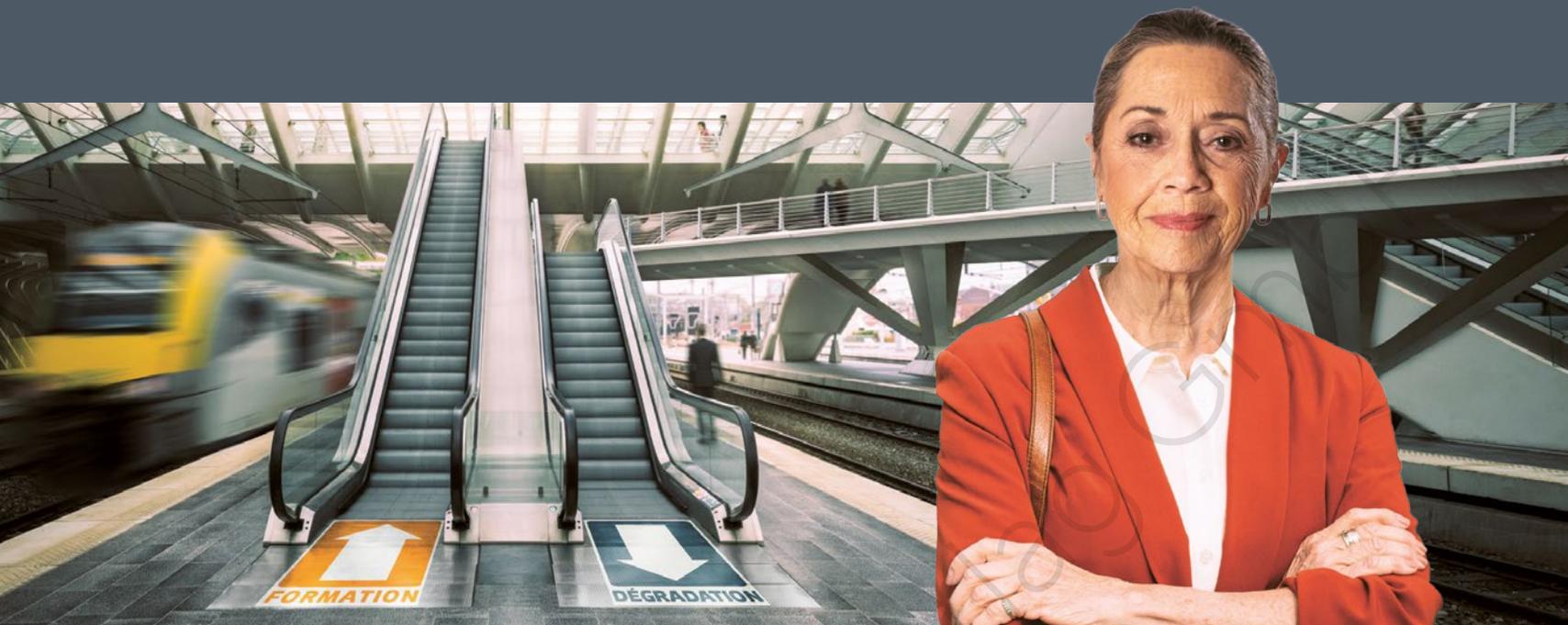
Pr. Dr méd. Olivier Lamy
Médecin-chef
Service de Médecine Interne
Centre Interdisciplinaire
des Maladies Osseuses (CIMO)
CHUV Lausanne



Pre. Dre méd. Dina Zekry
Médecin-chef
Service de médecine interne de l’âge
Hôpital des Trois-Chêne, HUG
Thônex

LE DOUBLE ATOUT POUR LES OS!¹


EVENITY[®]
(romosozumab) injection



Commencez avec EVENITY[®] chez les femmes post-ménopausées présentant une ostéoporose sévère et un risque élevé de fracture!¹

-  **EVENITY[®] a réduit le risque de fracture des patientes, bien plus largement que l'alendronate²**
Utilisé pendant 12 mois, suivi de l'alendronate par rapport à l'alendronate en monothérapie, pour les nouvelles fractures vertébrales, cliniques et les fractures non vertébrales, y compris les fractures de la hanche
-  **EVENITY[®] a permis une amélioration plus rapide de la densité osseuse, bien plus qu'avec l'alendronate² ou le téraparatide³ en seulement 12 mois**
-  **EVENITY[®] est le double atout pour les os: il renforce la formation osseuse et freine la dégradation!¹**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite et l'arthralgie. EVENITY[®] est contre-indiqué chez les patientes présentant une hypersensibilité, une hypocalcémie et des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.¹

Romosozumab est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes post-ménopausées présentant un risque élevé de fracture. Une fois le traitement par romosozumab terminé, il est recommandé de passer à un traitement antirésorptif afin de prolonger le bénéfice thérapeutique obtenu avec le romosozumab.¹

EVENITY[®] solution injectable en seringue préremplie/stylo prérempli. Romosozumab (conçu à partir de cellules CHO [ovariennes de hamster chinois] génétiquement modifiées). **I:** traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes post-ménopausées présentant un risque élevé de fracture. Une fois le traitement par romosozumab terminé, il est recommandé de passer à un traitement antirésorptif afin de prolonger le bénéfice obtenu par le romosozumab. **P:** La dose de romosozumab recommandée est de 210 mg (administrée sous forme de deux injections sous-cutanées de 105 mg chacune). L'administration doit se faire une fois par mois pendant une durée de 12 mois. Les patientes doivent recevoir une supplémentation en calcium et vitamine D suffisante. **Doses oubliées:** en cas d'oubli de la dose de romosozumab, l'administrer dès que possible. L'administration de romosozumab peut ensuite être reprogrammée une fois par mois à partir de la date d'administration de la dernière dose. **Instructions posologiques particulières:** aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patientes présentant des troubles de la fonction rénale. Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet des troubles de la fonction hépatique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patientes âgées. La sécurité et l'efficacité du romosozumab n'ont pas encore été établies chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. **CI:** Hypocalcémie non corrigée, hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. **MGP:** Hypocalcémie: une hypocalcémie transitoire a été observée chez les patientes traitées par romosozumab. Toute éventuelle hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter le traitement par romosozumab. Les patientes doivent être surveillées pour détecter les signes et symptômes d'une hypocalcémie. Les patientes doivent recevoir une supplémentation en calcium et vitamine D suffisante. **Hypersensibilité:** dans des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives, comme l'angio-œdème, l'érythème polymorphe et l'urticaire, sont survenues dans le groupe recevant le romosozumab. En cas de réactions anaphylactiques ou d'autres réactions allergiques cliniquement significatives, un traitement approprié doit être instauré et l'utilisation de romosozumab doit être interrompue. **Infarctus du myocarde et AVC:** dans des études randomisées et contrôlées regroupées, une hausse des événements cardiovasculaires sévères (infarctus

du myocarde et AVC) a été observée chez les patientes traitées par romosozumab par rapport au groupe témoin. EVENITY[®] est contre-indiqué chez les patientes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM):** des ONM susceptibles de survenir spontanément, mais qui se développent le plus souvent après une extraction dentaire et/ou une infection locale accompagnées d'un retard de cicatrisation, ont été rapportées dans de rares cas chez des patientes sous romosozumab. Les patientes chez qui l'on soupçonne une ONM ou qui développent une ONM sous romosozumab doivent être traitées par un dentiste ou un chirurgien bucco-dentaire. L'arrêt du traitement par romosozumab doit être envisagé selon le rapport bénéfice/risque individuel. **Fractures atypiques du fémur:** des fractures atypiques du col du fémur peu traumatiques, qui peuvent survenir spontanément, ont été rapportées dans de rares cas par des femmes sous romosozumab. Pour toutes les patientes qui présentent de nouvelles ou inhabituelles douleurs au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne, une fracture atypique doit être soupçonnée et évaluée pour exclure une fracture incomplète du fémur. Les patientes présentant une fracture atypique du fémur doivent également être examinées pour détecter d'éventuels signes et symptômes de fracture dans le membre controlatéral. L'arrêt du traitement par romosozumab doit être envisagé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **IA:** Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec le romosozumab. **GA:** EVENITY[®] n'est pas indiqué chez la femme en âge de procréer ou enceinte. Aucune étude n'ayant été menée sur le romosozumab chez la femme enceinte, on ne sait pas si son administration pendant la grossesse peut nuire au fœtus. EVENITY[®] n'est pas indiqué chez la femme allaitante. On ne sait pas si le romosozumab passe dans le lait maternel humain. **EI:** Très fréquent: rhinopharyngite, arthralgie. **Présentations:** Evenity, solution injectable en seringue préremplie: 2 ; Evenity, solution injectable en stylo prérempli: 2. Catégorie de remise B. Mise à jour de l'information: décembre 2019. Pour de plus amples informations, veuillez consulter le site suisse d'information sur les médicaments (www.swissmedicinfo.ch). Une préparation originale de UCB-Pharma SA, Chemin de Croix-Blanche 10, 1630 Bulle, Tel. +41 (0)58 822 3180.

Referenzen: 1. EVENITY[®] - information professionnelle, version décembre 2019. 2. Saag K, Petersen J, Brandt M, Karaplis A, Lorentzon M, Thomas T et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2017;377(15):1417-1427. 3. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10102):1585-1594.

© UCB-Pharma SA, 2021. Tous droits réservés. CH-PM-OP-2100002 Mars 2021



AMGEN[®]

Un entretien avec le Pr. Dr méd. Olivier Lamy

« L'ostéoporose ne fait pas partie des priorités de santé publique »

L'ostéoporose est une maladie multifactorielle qui est encore sous-diagnostiquée. Dans une interview, le Pr. Dr méd. Olivier Lamy, Médecin-chef au Service de Médecine Interne et au Centre Interdisciplinaire des Maladies Osseuses (CIMO) au CHUV à Lausanne, explique les choix thérapeutiques, leurs effets et pourquoi la Suisse est en retard dans la lutte contre cette maladie. Avec son groupe, il a été le premier au monde à décrire un effet secondaire associé à l'arrêt d'un traitement de l'ostéoporose.

Interview | Simona Moretti

● **MédMag: Pr. Lamy, pourquoi l'ostéoporose est-elle encore sous-diagnostiquée ?**

Olivier Lamy: Une des principales raisons est que c'est une maladie silencieuse et, s'il n'y a pas de fracture, il n'y a pas de signes annonciateurs, pas de douleurs, pas de gêne dans la vie quotidienne. Une autre raison est en lien avec le fait que cette maladie n'intéresse pas le monde médical autant que les maladies cardiovasculaires ou oncologiques. Il est tout à fait normal de faire un dépistage cardiovasculaire au cabinet médical, mais dépister systématiquement l'ostéoporose, avec un questionnaire, sans nécessairement faire une densitométrie osseuse, n'est généralement pas une priorité surtout pour une affection indolore. La méfiance des patient·e·s envers certains médicaments contre l'ostéoporose entraîne peut-être aussi une hésitation à en parler.

Vous êtes l'investigateur principal de l'étude OsteoLaus; pourriez-vous nous en dire un peu plus à ce sujet ?

Il s'agit d'une cohorte de 1500 femmes de la région lausannoise qui représentent un sous-groupe de la cohorte CoLaus de 6500 lausannois·e·s qui ont été investigué·e·s pour les maladies cardio-

vasculaires. L'objectif principal de l'étude était de voir si l'on pouvait établir un lien entre les maladies osseuses et les maladies cardiovasculaires. Le suivi de ces 1500 femmes a commencé en 2010 (âge 50 à 80 ans). Elles ont un examen de contrôle tous les 2,5 ans avec un dernier contrôle après dix ans. À chaque contrôle, nous réalisons une densitométrie osseuse, nous évaluons la qualité osseuse, examinons les vertèbres de la colonne dorsale et lombaire pour nous assurer qu'il n'y a pas de fracture. Le *trabecular bone score* (TBS) nous permet de déterminer la qualité de la microarchitecture osseuse. Nous déterminons également la composition corporelle (masse maigre, masse grasse, graisse intraviscérale).

Quand l'étude va-t-elle se terminer ?

Notre étude se terminera en août ou septembre 2022. À la fin de notre étude, les femmes de l'étude OsteoLaus auront entre 60 et 90 ans, et une partie de notre recherche va se concentrer sur la sarcopénie. À l'avenir, pour la prédiction de la fracture, les chercheurs s'intéresseront surtout à des modèles combinés, tenant compte à la fois du muscle, de la quantité d'os, de la qualité osseuse et des facteurs de risque cliniques.

Quels résultats avez-vous déjà obtenus ?

Notre intérêt se porte surtout sur les facteurs de risque endocriniens. Nous avons fait plusieurs études sur le traitement hormonal de la ménopause et son effet bénéfique sur l'os, sur la qualité osseuse et sur le ralentissement du développement de la graisse intraviscérale. Nos découvertes concernent aussi les hormones thyroïdiennes et le cortisol endogène. On sait qu'une hyperthyroïdie a un effet néfaste sur l'os. Notre intérêt s'est porté sur des personnes dont les valeurs de ces hormones étaient dans la norme mais près des limites. En examinant les effets du cortisol endogène, nous avons constaté qu'un taux de cortisol dans les limites supérieures de la norme entraîne déjà un effet négatif non seulement sur l'os, mais aussi sur la masse musculaire.

Vous avez décrit un effet secondaire après l'arrêt du denosumab chez une femme, souffrant de 11 fractures à la colonne vertébrale suite à l'arrêt. Quel est le traitement dans ce cas ?

Nous avons décrit pour la première fois au monde cette situation survenue après l'arrêt de denosumab (Prolia®): une complication due à l'arrêt du médicament. Pour éviter cet effet rebond, à l'arrêt du denosumab, il faut prescrire un autre traitement pendant un an et demi à deux ans. C'est une erreur d'arrêter le médicament sans prescrire d'autre traitement. Aussi paradoxal que cela puisse paraître,

l'approche thérapeutique d'urgence dans ce cas, est de recommencer la prise de denosumab. C'est le seul produit qui puisse contrer rapidement l'effet rebond. Les autres traitements ne sont pas assez puissants pour contrôler la sévérité de cet effet.

Quel est le rôle du romosozumab ?

Le romosozumab (Evenity®) stimule la fabrication de l'os et freine la destruction osseuse, on devrait idéalement le prescrire en première intention pour le traitement de l'ostéoporose. Le schéma thérapeutique serait idéalement de commencer par fabriquer du nouvel os, puis de prévenir la destruction de l'os nouvellement formé par un anti-résorbeur. L'effet du romosozumab est très bref: de neuf à douze mois et l'on administre le médicament pendant maximum un an. C'est un traitement que l'on garde pour les formes les plus sévères. On le propose avant tout aux patient·e·s qui font plusieurs fractures d'ostéoporose ou des gens qui n'ont qu'une ou deux fractures mais des valeurs de densitométrie très basses.

Est-ce qu'après le romosozumab, on peut considérer un arrêt de la médication ?

Si l'on arrête le romosozumab d'un coup, l'effet rebond est similaire à celle après l'arrêt du denosumab. Si l'on ne donne pas d'autre médicament, il y aura aussi un risque de fractures vertébrales multiples. Après le romosozumab il y a deux solutions: soit prescrire du denosumab, soit un bisphosphonate. Le problème avec le denosumab est qu'à l'arrêt, il faudra donner un bisphosphonate pour éviter encore une fois l'effet rebond. Le schéma le plus court serait de faire suivre le romosozumab directement par un bisphosphonate. L'intérêt du bisphosphonate réside dans son action rémanente qui persiste plusieurs années après l'arrêt du traitement. →



Pr. Dr méd. Olivier Lamy est Médecin-chef au Service de Médecine Interne et au Centre Interdisciplinaire des Maladies Osseuses (CIMO) au CHUV à Lausanne, le deuxième plus grand centre de Suisse.

Quelle évolution voit-on pour le traitement de l'ostéoporose dans le futur ?

Je pense vraiment que l'ostéoporose reste une maladie multifactorielle. J'ai bon espoir qu'une réflexion commune sur le muscle et l'os ne peut être que bénéfique: il ne faut pas oublier qu'avant chaque fracture (excepté celles des vertèbres), il y a toujours une chute. Agir pour prévenir les chutes reste cependant difficile. La grande majorité des études ne montre pas d'effets ou très peu d'effets des programmes de prévention des chutes. Chez nous, contrairement à d'autres pays comme l'Allemagne, la France ou l'Italie, l'ostéoporose ne fait malheureusement pas partie des priorités de santé publique. En termes de sensibilisation, nous avons pris un retard qu'il faudra rattraper car c'est un mal qui touche un grand nombre de nos concitoyen-ne-s.

Vous faites de la recherche depuis longtemps et vous avez rencontré des problèmes très différents. Quels étaient les cas les plus marquants ?

Les situations qui m'ont le plus marqué, étaient des situations complexes sur le plan chirurgical. Des patient-e-s qui avaient des fractures complexes de la

« L'avenir est aux modèles combinés où on s'intéressera à la fois au muscle et à l'os pour la prédiction de la fracture. »

jambe, qui avaient été opéré-e-s cinq, six fois et qui ne pouvaient plus marcher parce que la jambe était trop fragile. Elles/ils ont reçu des traitements d'anabolisants osseux, à l'époque ce n'était pas le romosozumab, c'était du téraparatide, un autre anabolisant. Et nous avons réussi à consolider l'os – ce qui n'était plus possible avec la chirurgie – et à faire remarquer ces gens. J'ai maintenant deux patientes (entre 60 et 70 ans) qui étaient en chaise roulante, à qui on avait dit qu'elles ne pourraient plus jamais marcher. Nous avons réussi à les faire remarquer en consolidant l'os. Cela montre bien la nécessité d'avoir des traitements extrêmement puissants contre l'ostéoporose. Les traitements anabolisants qui permettent de fabriquer de l'os, comme le romosozumab, devraient être notre traitement de première ligne de l'ostéoporose, cela nous permettrait d'aller beaucoup plus vite. ○



SAVE THE DATE

Les contraires

micro macro

24^{ème} Colloque de formation continue du Collège de Médecine de Premier Recours (CMPR)

16 juin 2022
Beaulieu Lausanne



cmpr-congres.ch

Programme scientifique

Exposés principaux

- Du byte au réseau – les enjeux de la circulation d'information médicale
- Covid-22 ?
- Interaction corps-esprit

12 séminaires interactifs

Atelier de pédagogie médicale

4 symposiums satellites

Crédits

SSMIG	SSP	ASMPP
Le nombre effectif d'heures de formation suivies est reconnu comme formation continue essentielle	3 crédits	2 crédits

Asthme et obésité**Perdre du poids est important – la bonne stratégie aussi**

Chez les asthmatiques obèses, une perte de poids peut réduire l'activité inflammatoire et améliorer la fonction pulmonaire. Dans l'idéal, la perte de poids ne devrait toutefois pas être obtenue uniquement par des interventions diététiques.

Il existe un lien de cause à effet entre l'obésité et le développement de l'asthme. Ce lien est en partie génétique et probablement bidirectionnel. L'association est particulièrement marquée chez les personnes souffrant d'obésité abdominale. Dans les études analysant le profil de personnes souffrant d'asthme à tous les niveaux de sévérité, le sous-groupe des obèses se présentait comme étant principalement féminin et souffrant d'asthme non atopique à début tardif. Comparé aux personnes de poids normal, l'asthme des personnes obèses était plus difficile à contrôler, leur fonction pulmonaire était plus altérée et les exacerbations étaient plus fréquentes. En fonction de l'âge des personnes concernées, on distingue deux sous-types de patient·e·s asthmatiques obèses: premièrement, l'asthme allergique préexistant chez les enfants de moins de douze ans qui s'aggrave en raison du développement supplémentaire de l'obésité. Deuxièmement, l'asthme tardif, souvent non allergique, qui est – du moins en partie – une conséquence de l'obésité.

L'association entre l'asthme et l'obésité s'explique notamment par la forte composante inflammatoire des deux maladies. L'obésité chronique induit une inflammation de faible niveau dans le tissu adipeux, appelée métabolisme inflammatoire et principalement médiée par les macrophages. En cas d'obésité, les adipokines telles que la leptine pro-inflammatoire sont surproduites, alors que la synthèse d'adiponectine

anti-inflammatoire est réduite. Le processus inflammatoire implique également la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α et le TGF- β , qui contribuent également à la pathogenèse de l'asthme. Une réduction de 5 à 10% du poids corporel suffit déjà à améliorer significativement le contrôle de l'asthme. Une perte de poids obtenue uniquement grâce à des interventions diététiques réduit certes le recours aux médicaments de secours et évite en outre les exacerbations et les hospitalisations, mais les principaux marqueurs d'inflammation restent pratiquement inchangés. A cet égard, une combinaison de régime et d'activité physique s'est avérée plus efficace: on a constaté une diminution de la proportion d'éosinophiles dans les crachats, ainsi que des taux plasmatiques plus faibles de leptine, d'IL-4, d'IL-6 et de TNF- α .

Les mesures chirurgicales visant à réduire la graisse corporelle semblent également être très efficaces d'un point de vue sérologique: dans une grande étude rétrospective, 39,3% des patient·e·s asthmatiques ont pu arrêter tous les médicaments dans l'année qui a suivi l'opération bariatrique. D'autres études ont confirmé un meilleur contrôle de l'asthme et une meilleure fonction pulmonaire à la suite de la chirurgie bariatrique, une hyper-réactivité bronchique réduite et moins de séjours aux urgences. (réd)

Source | Bantulà M, et al.: Asthma and Obesity: Two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J Clin Med* 2021; 10(2): 169.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**L'option des dérivés de coumarine**

Dans le cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'insatisfaction face aux traitements actuels accroît l'intérêt pour les substances naturelles. Une revue met en lumière le potentiel thérapeutique des dérivés de la coumarine.

L'étiologie peu claire des MICI limite le développement de nouveaux médicaments et explique, selon l'auteur de la revue, que tant de personnes atteintes ne répondent pas aux médicaments actuels. La coumarine, dont le nom vient de «cumarum», le terme local désignant l'arbre à fève tonka (*Dipteryx odorata*), est une alternative discutée. Les coumarines comprennent une grande classe de composés phénoliques naturels que l'on trouve dans les champignons, les bactéries et les plantes. Ils ont été décrits comme antioxydants et anti-inflammatoires – ce qui pourrait éventuellement être utile comme traitement complémentaire des MICI. Ils modulent principalement les réactions immunitaires et inflammatoires et protègent contre le stress oxydatif, un facteur central dans le développement des MICI. La revue décrit les principaux dérivés de la coumarine et les données pharmacodynamiques disponibles qui soutiennent l'effet protecteur des produits dans les phases aiguës et subchroniques des MICI. L'auteur souligne l'importance des études cliniques chez les personnes atteintes de MICI afin de générer des données sur le potentiel des dérivés coumariniques en tant que traitement complémentaire des MICI. (réd)

Source | Di Stasi LC: Coumarin derivatives in inflammatory bowel disease. *Molecules* 2021; 26(2): 422.

JE SUIS HELMUT



«Je suis Helmut et j'ai 79 ans. On m'a diagnostiqué la maladie de Parkinson il y a 10 ans. L'incontinence salivaire, c'est très grave. Lorsqu'on souffre de la maladie de Parkinson, on est considéré comme une bête curieuse et si en plus on bave, alors rien ne va plus. Grâce au traitement, je peux reprendre une vie sociale et cela m'aide fichtrement.»

Plus d'infos sur
la sialorrhée



Obtenez de plus amples informations sur le tableau pathologique et les possibilités de traitement de l'incontinence salivaire, la sialorrhée.

Commandez sur www.merz.ch/fr/services-et-actualites/brochures-patients le guide sialorrhée pour vos patients et leurs proches.

Maladie de Parkinson

Marqueur de la progression

La *neurofilament light chain (NfL)* est considérée comme un marqueur sensible des lésions axonales dans différentes maladies neurodégénératives. Une étude a examiné les concentrations sériques de cette protéine structurale chez des patient·e·s nouvellement diagnostiqué·e·s avec la maladie de Parkinson et présentant des modifications des symptômes moteurs et non moteurs sur une période de huit ans.

376 patient·e·s nouvellement diagnostiqué·e·s avec la maladie de Parkinson dans la base de données PPMI étaient âgé·e·s en moyenne de $62,2 \pm 9,8$ ans au début de l'étude, présentaient des symptômes depuis $2,0 \pm 2,0$ ans et ont été suivis pendant $5,7 \pm 1,6$ ans. 63,8% étaient des hommes. Les taux sériques de NfL (sNfL), déterminés de manière répétée sur huit ans, ont été comparés à des marqueurs de la progression de la maladie, dont la détérioration de la motricité (UPDRS) et des performances cognitives (selon le *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA). La perte des terminaisons dopaminergiques dans le putamen, mesurée par le rapport de liaison du transporteur de dopamine (DAT) (DaTscan), a été examinée sur une période moyenne de 3,5 ans.

Au début de l'étude, on a constaté une corrélation positive significative entre la concentration de sNfL et l'âge ($\rho: 0,60, p < 0,001$) ainsi qu'avec le score total UPDRS ($\rho: 0,17, p < 0,001$), le score UPDRSIII ($\rho: 0,16; p = 0,001$) et le déficit cognitif selon MoCA ($\rho: -0,21, p < 0,001$). En revanche, les taux de sNfL n'étaient pas associés de manière significative au sexe et à la durée de la maladie ($p = 0,5$ et $p = 0,6$ respectivement) – et seulement de manière tendancielle au taux de liaison du putamen-DAT ($\rho: -0,09, p = 0,092$). En contrôlant l'âge, le sexe, la durée de la maladie et la dose équivalente de L-Dopa, des niveaux plus élevés de NfL au début de l'étude dans cette cohorte ont été associés à une augmentation plus importante du score



UPDRS-III ($p = 0,003$) et du score UPDRS total ($p < 0,001$) sur une période longitudinale maximale de huit ans. Pour chaque augmentation de 10 pg/ml de sNfL au début de l'étude, les scores UPDRS III et UPDRS total se sont par la suite détériorés de $0,52 \pm 0,17$ et $0,96 \pm 0,28$ points respectivement. Cela concernait surtout l'instabilité posturale et les troubles de la marche ($p < 0,001$), mais pas les tremblements. En outre, des valeurs sNfL plus élevées par rapport à la ligne de base étaient associées à une réduction plus importante de la liaison DAT dans le putamen. (réd)

Source | Ye R, et al. : Serum NFL levels predict progression of motor impairment and reduction in putamen dopamine transporter binding ratios in de novo Parkinson's disease: An 8-year longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021; 85: 11-16.

Maladie de Parkinson

Conséquences du COVID long

L'infection par le COVID-19 s'accompagne parfois de séquelles graves et invalidantes à long terme. Sur la base d'une série de cas multicentriques, des expert·e·s décrivent pour la première fois l'éventail des conséquences tardives des infections à COVID-19 chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Parmi 27 personnes atteintes de la maladie de Parkinson et infectées par le COVID-19 (de mars 2020 à juin 2021), originaires de Grande-Bretagne, d'Italie, de Roumanie

et du Mexique, 23 (85,2%) ont développé un syndrome post COVID-19, c'est-à-dire des symptômes apparus pendant ou après l'infection, qui ont duré plus de douze semaines et qui ne pouvaient pas être expliqués autrement. Comme certains symptômes post COVID-19 peuvent également faire partie de la symptomatologie de la maladie de Parkinson, les symptômes n'ont été considérés comme des manifestations cliniques du COVID long que s'ils étaient apparus pour la première fois après l'infection confirmée par le COVID-19 ou si des symptômes préexistants stables s'étaient aggravés de manière subaiguë ou aiguë à la suite de l'infection. Les conséquences à long terme les plus fréquentes chez les 27 patient·e·s étaient une détérioration de la fonction motrice (51,9%) et un besoin accru de L-Dopa (48,2%), suivis de la fatigue (40,7%), des troubles cognitifs (22,2%), y compris des problèmes de concentration et de mémoire, et des troubles du sommeil (22,2%). S'y ajoutaient les maux de tête (18,5%), l'anxiété (14,8%), les vertiges (14,8%), la toux (11,1%) et les douleurs (11,1%).

A l'exception des conséquences spécifiques à la maladie de Parkinson, ces complexes de symptômes correspondent largement aux conséquences du COVID long dans la population générale. Il est intéressant de noter que la sévérité de l'infection aiguë ne semblait pas être une condition *sine qua non* pour un syndrome de COVID long, même chez ces personnes atteintes de la maladie de Parkinson. (réd)

Source | Leta V, et al. : Parkinson's Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long COVID Spectrum. *Mov Disord* 2021; 36(6): 1287-1289.

Thérapie de la schizophrénie

De l'ocytocine contre les symptômes négatifs ?

Les symptômes négatifs sont un aspect central et difficile à traiter de la schizophrénie. Compte tenu de l'inconsistance des études, une méta-analyse a été réalisée pour déterminer si l'administration intranasale du neuropeptide ocytocine constitue une option prometteuse.

La méta-analyse principale de l'ensemble des neuf études randomisées contrôlées en double aveugle identifiées, portant sur un total de 308 participants, s'est révélée négative: Selon des échelles établies telles que PANNS, SANS, etc., l'ocytocine administrée par voie nasale (24 à 80 UI, 47,6 UI en moyenne) n'a pas eu d'effet significatif sur les symptômes négatifs par rapport au placebo (CMS -0,26; IC à 95%: -0,61 à +0,09; p=0,4). Toutefois, une analyse de sous-groupe pour des doses d'ocytocine plus élevées (>40-80 UI) a révélé une certaine importance (CMS: -0,58; IC 95%: -1,10 à -0,07; p=0,03). Elle a cependant disparu après l'exclusion d'une étude « aberrante » particulièrement favorable chez des patient·e·s stabilisé·e·s avec une intensité d'effet très élevée. Selon une méta-analyse dose/effet supplémentaire, des doses plus élevées d'ocytocine pourraient néanmoins être efficaces.

De même, la méta-analyse principale n'a pas mis en évidence d'effet bénéfique de l'ocytocine par rapport au placebo sur la symptomatologie positive (CMS -0,04; IC 95%: -0,46 à +0,38; p=0,85), même dans les sous-groupes. Ici aussi, la méta-analyse dose/réponse a mis en évidence des avantages potentiels de doses plus élevées. (réd)

Source | Sabe M, et al.: Intranasal oxytocin for negative symptoms of schizophrenia: systematic review, meta-analysis and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24(8): 601-614.



Traitement de la schizophrénie

Réduire ou non la dose d'entretien des antipsychotiques ?

Pour les personnes atteintes de schizophrénie, il peut être tentant de réduire les doses de médicaments antipsychotiques d'entretien afin de minimiser les effets secondaires. Mais cela ne provoque-t-il pas davantage de rechutes? Une revue et une méta-analyse ont répondu à cette question.

Vingt-deux études d'une durée d'au moins 24 semaines, dans lesquelles des adultes atteint·e·s de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs ont reçu deux doses du même antipsychotique ont été identifiées. Étaient exclues les études portant sur des patient·e·s présentant un premier épisode psychotique ou des schizophrénies résistantes au traitement. Les 3282 participant·e·s aux études (65,9% d'hommes) étaient âgé·e·s en moyenne de 38 ans. Pour les antipsychotiques, une distinction a été faite entre une dose standard (StD) recommandée par l'*International Consensus Study*, une dose faible (50-99% de la limite inférieure StD) et une dose très faible (<50% de la limite inférieure de la StD). Les critères d'évaluation primaires étaient la rechute et l'arrêt du traitement, quelle qu'en ait été la cause.

Par rapport à la StD, une dose faible augmente significativement le risque de rechute (dans 16 études avec 1920 participant·e·s) de 44% (risque relatif [RR]: 1,44; IC 95%: 1,10-1,87; p=0,0076; hétérogénéité des études [I²]: 46%) et le risque d'abandon de 12% (RR: 1,12; 1,03-1,22; p=0,0085; I²: 0%). Dans 13 études portant sur 2058 participant·e·s, une dose très faible a augmenté le risque de rechute de 72% par rapport à la StD (RR: 1,72, IC 95%: 1,29-2,29; p=0,0002; I²: 70%), et dans 11 études portant sur 1866 participants, le risque d'abandon de 31% (RR: 1,31; IC 95%: 1,11-1,54; p=0,0011; I²: 63%). Dans 5 études avec 686 participant·e·s, une dose très faible par rapport à une dose faible n'a pas augmenté significativement le risque de rechute (RR: 1,31; IC 95%: 0,96-1,79; p=0,092; I²: 51%) ni d'abandon (RR: 1,11; IC 95%: 0,95-1,30; p=0,18; I²: 43%). Diverses analyses de sous-groupes (études en double aveugle/études ouvertes, médicaments typiques/atypiques, antipsychotiques oraux/à libération prolongée) concordent avec les résultats principaux. Malgré toutes les limites d'une telle analyse, les auteur·e·s recommandent de ne pas réduire la dose standard d'antipsychotiques en cas de doute. (réd)

Source | Højlund M, et al.: Standard versus reduced dose of antipsychotics for relapse prevention in multi-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry* 2021; 8(6): 471-486.

Maladies neurodégénératives

Faut-il protéger la tête des footballeurs ?

Jeu de tête, coups ou chutes. La tête des footballeuses et des footballeurs en prend un sacré coup. Dans le cadre d'une étude de cohorte, des chercheur·e·s ont tenté de déterminer si et dans quelle mesure ces blessures répétées à la tête se répercutaient à long terme sur l'apparition de maladies neurodégénératives.

Les résultats proviennent d'une étude de cohorte dans laquelle des chercheur·e·s de l'Université de Glasgow ont comparé les données de 7676 anciens footballeurs professionnels en termes d'âge, de sexe et de statut social avec un groupe de comparaison correspondant (23 028) de la population générale.

Les footballeurs professionnels présentent un risque environ 3,5 fois (HR 3,66) plus élevé que la population générale de développer une maladie neurodégénérative à un âge avancé. Il existe toutefois des différences considérables en fonction de la position dans laquelle jouaient les athlètes concernés. Ainsi, le risque est multiplié par cinq (HR 4,98) chez les défenseurs, tandis que chez les gardiens de but, on ne constate guère de différences significatives (HR 1,83) par rapport au groupe de contrôle. Les chercheur·e·s expliquent ces résultats par le fait que les défenseurs courent un risque nettement plus élevé de subir une blessure à la tête pendant un match. Un autre facteur décisif est la durée de la carrière professionnelle: plus celle-ci est longue, plus grand est le risque de pathogenèse neurodégénérative à un âge avancé.

Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle les traumatismes crâniens répétés augmentent le risque de développer des maladies neurodégénératives. (sbb)

Source | Russell ER: Association of Field Position and Career Length With Risk of Neurodegenerative Disease in Male Former Professional Soccer Players. JAMA Neurol 2021; 78(9): 1057-1063.

Commentaire du Dr méd. Pierre-Etienne Fournier

Cette étude présente une analyse plus détaillée de résultats parus au préalable dans le Lancet. Elle est rétrospective avec tous les biais que cela peut comporter. Ces deux études rapportent en premier lieu une information positive, une mortalité, toute cause de mort considérée, diminuée jusqu'à 70 ans chez ces anciens footballeurs écossais confirmant les bienfaits d'une activité physique régulière sur la santé. Elle conclut en une mortalité augmentée par suite de maladies neurodégénératives chez les footballeurs en particulier les défenseurs, cette augmentation est corrélée à la durée de leur carrière.

Le diagnostic de maladie neurodégénérative est posé soit à la suite de la consultation de registres des décès, soit en prenant en compte les médications reçues par les sujets. Il serait intéressant d'avoir plus d'informations médicales sur ces sujets, sur leurs éventuelles maladies intercurrentes ou sur leur anamnèse familiale en particulier de maladies neurodégénératives. Une étude prospective permettrait de remédier à ces biais.

Nous ne connaissons pas réellement leur taux d'exposition des impacts sur la tête, combien de têtes réalisées? avec quelle force? sur des balles longues? courtes? Parmi les défenseurs, deux sous-groupes peuvent être définis, un latéral n'évoluant pas dans le même registre qu'un défenseur central, leur risque de maladies neurodégénératives est-il différent? Ont-ils été victimes d'une commotion, de plusieurs commotions? Comment ces dernières ont-elles été traitées? Si les recommandations actuelles impliquent de sortir le joueur du terrain, ce n'était pas le cas à l'époque où certains retournaient immédiatement au jeu. Les conditions actuelles de reprise de jeu sont clairement définies, durée du repos sportif, reprise par étapes d'activités physiques puis footballistiques sous contrôle médical. Le football moderne s'est modifié, qualités athlétiques des joueurs, préparation y compris dans le contexte qui concerne cet article, renforcement de la musculature para cervicale, matériel en particulier type de ballons, facultés d'absorption des chocs de ces derniers.

Cette étude a pour avantage de mettre le doigt sur un problème de santé potentiel qui implique une attention particulière: l'innocuité des têtes et de leur répétition en particulier chez les enfants. Certaines fédérations les interdisent chez les plus jeunes, d'autres le limitent. Les organes faitiers du football sont conscients de ce problème. Des études prospectives impliquant médecins, ingénieurs, préparateurs physiques sont nécessaires.



Dr méd. Pierre-Etienne Fournier

Swiss Olympic Medical Center Sion
Commission médicale Swiss Football League
sfv.asf@football.ch



Fonction thyroïdienne

TSH préconception pertinente pour le pronostic

Un métabolisme euthyroïdien est très important pour un développement neurologique sain du fœtus. Des chercheurs ont examiné si le taux de TSH était déjà significatif avant la conception.

Une étude de cohorte a examiné la relation entre le taux de TSH préconceptionnel et l'incidence des complications de la grossesse. On disposait des données de plus de 5,8 millions de femmes chez qui la TSH sérique avait été déterminée au cours des six mois précédant une grossesse. L'intervalle de référence était défini par une fourchette de 0,37 à 4,88 µU/ml. En ce qui concerne l'issue de la grossesse, un taux de TSH préconceptionnel de 0,37–2,49 µU/ml s'est avéré optimal. En dessous et au-dessus de cette fourchette, aussi bien le risque ajusté d'accouchement prématuré ou de bébé SGA (*small for gestational age*) que la mortalité périnatale ont augmenté de manière significative. Pour un niveau de TSH de 0,10–0,36 µU/ml, le risque augmentait à chaque fois d'environ 15%, et plus les valeurs baissaient, plus le risque augmentait. Les effets d'un taux de TSH trop élevé étaient un peu plus faibles. L'effet le plus important était celui sur la mortalité périnatale, qui augmentait de 47% pour des valeurs supérieures à 10 µU/ml.

Un dépistage de la thyroïde avant la grossesse permettrait d'intervenir précocement en cas d'hypothyroïdie subclinique ou clinique. Les chercheurs estiment que cela permettrait de réduire le risque de complications fœtales. L'étude n'a pas pris en compte une éventuelle médication thyroïdienne, ni suivi le développement neurologique et cognitif de l'enfant. (réd)

Source | Yang Y, et al.: Preconception thyrotropin levels and risk of adverse pregnancy outcomes in Chinese Women aged 20 to 49 years. *JAMA Network Open* 2021; 4(4): e215723.

Traitement de la dermatite atopique

Apaiser le prurit

Dans une étude de phase III sur des sujets atteints de dermatite atopique (DA), un bloqueur des récepteurs IL-31, associé à des médicaments topiques a réduit le prurit plus fortement qu'un placebo plus un traitement topique.

Des études de phase II ont montré que le némolizumab peut soulager la DA. Une étude japonaise de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité de l'association du némolizumab avec des agents topiques contre le prurit à celle d'un placebo et des agents topiques. Le groupe traité (n=143) a reçu 60 mg de némolizumab s.c. toutes les quatre semaines, le groupe placebo (n=72) a reçu un placebo s.c. pendant la même période; les deux groupes ont eu un traitement topique. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage moyen de changement du score *Visual Analogue Scale* (VAS) pour le prurit après 16 semaines. Les critères d'évaluation secondaires étaient les changements des scores *Eczema Area and Severity Index* (EASI) et *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) et la proportion de sujets présentant un *Insomnia Severity Index* (ISI) < 7.

La valeur de référence VAS moyen de 75 a diminué de 42,8% dans le groupe traité et de 21,4% dans le groupe placebo à la semaine 16, soit Δ 21,4%. Le score EASI moyen a diminué de 45,9% dans le groupe traité et de 33,2% dans le groupe placebo. 40% des participants du groupe traité avaient un score DLQI de 4 ou moins, contre 22% dans le groupe placebo. Un score ISI ≤ 7 a été observé chez 55% des sujets traités et chez 21% des sujets sous placebo. Les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Il faudrait des études plus longues et plus importantes pour examiner l'effet et la sécurité. (réd)

Source | Kabashima K, et al.: Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med* 2020; 383(2): 141–150.

Kératose actinique

Peu d'études sur la guérison à long terme

Il existe différentes possibilités de traitement de la kératose actinique. Il existe peu de recherches sur un traitement pour obtenir un succès à long terme. Une lacune qui devrait être comblée le plus rapidement possible.

L'exposition fréquente au soleil favorise l'apparition d'une kératose actinique (KA). Un traitement précoce et systématique est recommandé pour éviter une transformation de la kératose actinique en carcinome épidermoïde invasif. Il existe toute une série d'options thérapeutiques. Mais il est difficile de déterminer le degré de réussite de chaque approche. En effet, peu d'études ont été menées pour déterminer quel traitement offre la plus grande chance de guérison complète à long terme ou permet de réduire le plus efficacement le risque de développement d'un carcinome. La plupart des études randomisées contrôlées, des méta-analyses et des directives publiées se concentrent sur les résultats d'examen huit à douze semaines après la fin du traitement. Les auteurs arrivent toutefois à la conclusion qu'une période d'observation de douze mois ne suffit pas pour déterminer les résultats à long terme et plaident pour un horizon temporel plus long et une stratification régulière des risques.

Dans leur travail, les auteurs présentent des possibilités et des méthodes permettant d'analyser l'efficacité de différents traitements de la KA sur une longue période. Il s'agit par exemple de déterminer les taux de récurrence ou la clairance de la lésion. En outre, les scientifiques soulignent l'importance d'une évaluation continue des données d'efficacité et de pharmacovigilance des médicaments utilisés. (sbb)

Source | Steep T, et al.: How to Assess the Efficacy of Interventions for Actinic Keratosis? A Review with a Focus on Long-Term Results. *J Clin Med* 2021; 10(20): 4736.

un dosage précis en cas d'hypothyroïdie¹

Spécifications et interactions:
app.euthyrox.ch



La quantité de principe actif contenue dans Euthyrox[®] obéit à des exigences strictes pour apporter chaque jour à vos patients des doses précises de lévothyroxine (T4)¹. Euthyrox[®] est exempt de lactose et de gluten et tous les comprimés sont sécables, dans les 8 dosages disponibles².

Euthyrox[®] 25/50/75/100/125/150/175/200 (25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg lévothyroxine sodique) **I:** Substitution d'hormone thyroïdienne pour adultes et enfants souffrant d'hypothyroïdie de toute origine, hypothyroïdie congénitale, traitement de suppression et de substitution en cas de néoplasme thyroïdien, principalement après thyroïdectomie. Comme adjuvant associé à un traitement thyrostatique de l'hyperthyroïdie, après stabilisation euthyroïdienne. Test de la fonction thyroïdienne. Prévention des récurrences après ablation d'un goitre euthyroïdien. Traitement du goitre euthyroïdien bénin. **PO:** Individuellement, des comprimés de 25 à 200 µg de lévothyroxine sont disponibles, si bien que le traitement consiste généralement en un seul comprimé par jour. L'augmentation de dosage s'effectue peu à peu jusqu'à ce que la dose quotidienne optimale soit atteinte. Prise: à jeun, une demi-heure au moins avant le petit-déjeuner. **CI:** Hypersensibilité à un des composants, troubles fonctionnels surrénaliens non traités, hyperthyroïdie de toute étiologie (exception: comme adjuvant d'un traitement thyrostatique de l'hyperthyroïdie), troubles fonctionnels hypophysaires non traités, infarctus aigu du myocarde, angine de poitrine, myocardite aiguë, pancardite aiguë, insuffisance cardiaque avec accélération du rythme cardiaque et pendant la grossesse en traitement adjuvant d'une thérapie thyrostatique d'hyperthyroïdie. **PR:** Avant de débiter un traitement par Euthyrox[®], exclure certaines pathologies – ou alors les traiter. Chez les patients atteints d'insuffisance coronaire, d'insuffisance cardiaque ou de tachyarythmies, les paramètres des hormones thyroïdiennes sont à contrôler fréquemment. Au début du traitement d'un diabétique par Euthyrox[®], il convient de doser la glycémie plus fréquemment et réévaluer les besoins en hypoglycémifiants. **IA:** En cas de traitement simultané avec d'autres médicaments, l'action d'Euthyrox[®] ou des médicaments concomitants peut être renforcée ou diminuée. Une augmentation des effets indésirables peut également survenir. Et les plus fréquents: en cas de dose trop élevée ou augmentée trop rapidement au début du traitement, des symptômes analogues à ceux observés lors d'une hyperthyroïdie peuvent survenir. Une insuffisance cardiaque latente peut se manifester sous l'effet du traitement par Euthyrox[®]. **P:** Euthyrox[®] 25/50/75/100/125/150/175/200: emballages de 100* comprimés sécables. [B] (* = admis aux caisses-maladie) Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch. **SEP21**

Références: (1) 9. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(2):169–74. doi:10.1080/03007995.2016.1246434 (2) Information professionnelle d'Euthyrox[®], www.swissmedicinfo.ch, Septembre 2021

Merck (Suisse) SA, Chamerstrasse 174, 6300 Zoug, 041 729 22 22, www.merck.ch

Euthyrox[®]

MERCK

Synopsis de la dermatite atopique

Toujours pas de traitement causal possible

La dermatite atopique diminue la qualité de vie, principalement à cause du symptôme des démangeaisons. La pathogénèse est complexe et offre peu de possibilités de traitement causal. Les immunosuppresseurs non spécifiques peuvent toutefois avoir un certain effet aux stades avancés.

Au cours des dix dernières années, la prévalence et l'incidence de la dermatite atopique (DA) ont augmenté. Cette augmentation est attribuée à la pollution de l'air et aux produits d'hygiène dans les ménages, du moins dans les pays les plus développés. Les efflorescences érythémateuses typiques présentent des papules, des papulovésicules, un œdème, des croûtes et une desquamation. Lorsqu'elles guérissent, la zone reste souvent hyperpigmentée ou hypopigmentée. Chez les enfants – ils sont plus souvent touchés que les adultes – les zones atteintes peuvent concerner de larges parties du corps, y compris le visage. Avec l'âge, leur étendue diminue et elles se limitent souvent aux bras et aux jambes.

Les démangeaisons sont le symptôme le plus marquant. Elles peuvent être aggravées par le stress, la transpiration et le contact avec des textiles en laine. Le grattage provoqué par le prurit entraîne des excoriations, des saignements et des croûtes hémorragiques; il peut également entraîner une lichénification et un prurigo nodulaire.

Diagnostic: clinique

Le diagnostic est établi sur la base de l'aspect typique et de quelques caractéristiques spécifiques. Il s'agit par exemple du signe d'Hertoghe (amincissement des sourcils latéraux) et d'une augmentation des IgE dans le sérum. La prédisposition atopique (allergique) peut entraîner d'autres manifestations, telles qu'une allergie alimentaire, une rhinite allergique,

une rhino-conjonctivite et de l'asthme. Le risque d'infections bactériennes, virales ou fongiques de la peau est accru. Des facteurs génétiques et environnementaux jouent également un rôle dans la pathogénèse complexe de la DA. La fonction de barrière de la peau est clairement altérée. Des déclencheurs exogènes entraînent une inflammation de la peau, à laquelle participent différentes cellules immunitaires et les cytokines qu'elles libèrent. Les médiateurs de la voie de réaction Th2 pourraient servir de cible pour un traitement individualisé. Les mutations du gène de la filaggrine, qui affaiblissent la fonction de barrière de la peau, sont les plus importantes parmi les facteurs génétiques.

Thérapie: multimodale

A tous les stades de la maladie, même en rémission, il convient d'utiliser des émoullients et d'éviter les facteurs déclenchants. Si des efflorescences se sont formées, on utilise des immunosuppresseurs topiques (glucocorticoïdes, pimécrolimus, tacrolimus). Le crisaborole, un inhibiteur de la PDE4 autorisé aux États-Unis, est une nouveauté qui convient à l'application topique. La photothérapie UV est également efficace, mais elle ne doit pas être utilisée chez les enfants et les jeunes adultes, car elle pourrait induire un cancer de la peau. En cas de manifestation grave, on a recours à des immunosuppresseurs systémiques tels que les corticoïdes, la ciclosporine ou le méthotrexate. Ces substances n'ont toutefois pas d'effet ciblé sur la dérégulation immunitaire et peuvent avoir des effets secondaires graves, notamment au niveau du foie ou des reins.

En période de pandémie de COVID-19, les sociétés savantes recommandent de maintenir une immunosuppression systémique dans la DA tant qu'aucune infection n'a été détectée. Si le patient ou la patiente est guéri-e de COVID-19, la médication peut être reprise. Des médicaments ciblant les voies de signalisation Th2 sont en cours de développement. Les anticorps monoclonaux contre les interleukines 4, 13, 22 et 31 ainsi que les inhibiteurs de JAK (topiques et systémiques) semblent par exemple très prometteurs. Toutefois, ces

substances entraînent des effets secondaires tels que des infections cutanées ou une aggravation de l'asthme, et certaines provoquent une conjonctivite de longue durée. Les inhibiteurs JAK comportent un risque de thromboembolie, de cancer et d'autres effets indésirables. (réd)

Source | Ständer S: Atopic dermatitis. N Engl J Med 2021; 384(12): 1136-1143.

Microbiote

Le jeûne modifie la flore intestinale

Un groupe de recherche a analysé les effets du jeûne périodique sur le microbiote intestinal humain, l'expression des sirtuines et le contenu mitochondrial.

Le jeûne périodique JP est une approche de plus en plus populaire dans le traitement des maladies métaboliques et inflammatoires, ainsi que dans la prévention des mécanismes impliqués dans le processus de vieillissement. Les effets du jeûne sur le microbiote intestinal et la régulation épigénétique des enzymes métaboliques, notamment les sirtuines SIRT, sont encore peu connus.

Les 51 participant-e-s à l'étude ont jeûné pendant cinq jours consécutifs sous surveillance, conformément aux directives du jeûne Buchinger. Les analyses effectuées avant et après le JP ont porté sur la cétogenèse, l'ARNm sélectionné, l'ARNm, l'ADN mitochondrial (mt) et la composition du microbiote intestinal. Selon les auteur-e-s, le JP a déclenché un *switch* métabolique significatif, indiqué par l'augmentation de l'expression du β -hydroxybutyrate (BHB) et de la pyruvate déshydrogénase kinase isoforme 4 (PDK4) dans le sang capillaire. L'expression des l'ADNmt, SIRT1, SIRT3 et miR1et7b-5p dans les cellules sanguines a été augmentée, alors que SIRT6 et miR125b-5p n'ont pas été affectés.

Après le jeûne, la diversité du microbiote intestinal avait augmenté. En outre, les auteur-e-s ont constaté une corrélation statistiquement significative entre l'expression du gène SIRT1 et la fréquence de *prevotella* et de *lactobacillus*. La fréquence des espèces de *christensenella* associées à la longévité a augmenté après le jeûne et a été inversement corrélée à l'âge et à l'indice de masse corporelle (IMC). Selon les auteur-e-s, leur étude est la première à montrer que le jeûne ne modifie pas seulement la composition du microbiote intestinal et le rend plus diversifié, mais qu'il influence également l'expression de la SIRT chez les humains. (réd)

Source | Lilja S, et al.: Five days periodic fasting elevates levels of longevity related christensenella and sirtuin expression in humans. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2331.

Prévention du cancer des ovaires

La pilule protège les femmes porteuses d'une mutation BRCA

La prise de contraceptifs oraux réduit de plus de moitié le risque de cancer de l'ovaire. Cela vaut apparemment aussi pour les femmes porteuses de la mutation BRCA1/2. La pilule devrait-elle être utilisée chez elles pour prévenir le cancer ?

Les études visant à déterminer si et dans quelle mesure les contraceptifs oraux réduisent le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 n'ont eu jusqu'à présent qu'une portée limitée. En revanche, dans la population générale, l'effet protecteur de la pilule est bien établi. Une étude de cohorte rétrospective portant sur près de 4000 femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et 2445 femmes porteuses d'une mutation BRCA2 a démontré que les contraceptifs oraux protègent également contre le cancer de l'ovaire dans ce groupe à risque.

Pour les femmes porteuses de la mutation BRCA1, la durée de la contraception orale s'est avérée être un facteur de protection exceptionnel: par rapport aux femmes qui avaient pris la pilule pendant moins de cinq ans, le risque de cancer de l'ovaire était inférieur de 63% chez celles qui l'avaient utilisée pendant plus de dix ans. L'association a persisté pendant plus de 15 ans après l'arrêt de la pilule. Une réduction similaire du risque lié aux contraceptifs oraux a été observée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2, mais les données étaient moins significatives en raison des intervalles de confiance plus larges. Cependant, selon les auteur-e-s de l'étude, la prise de la pilule n'est pas une mesure appropriée pour la prévention du cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA en raison de l'augmentation simultanée du risque de cancer du sein. En outre, jusqu'à 75% des femmes porteuses de la mutation subissent une salpingo-ovariectomie prophylactique, alors que la mastectomie n'est pratiquée que chez environ 44% d'entre elles. (réd)

Source | Schrijver LH, et al.: Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(1): 51.e1-51.e17.

Médecine palliative

Les oncologues ne veulent pas parler de la fin de vie

Dans quelle mesure les oncologues parviennent-elles/ils à parler de la fin de vie (FDV) avec leurs patient-e-s ambulatoires au stade terminal de la maladie ?

Une discussion précoce des préférences en matière de traitement en fin de vie améliore non seulement le résultat clinique, mais aussi la prise en charge des personnes concernées. La plupart des entretiens de FDV ont lieu environ un mois avant le décès, bien que la plupart des personnes concernées souhaite-

raient pouvoir en parler plus tôt avec leur médecin.

Une étude clinique américaine randomisée a examiné la communication entre les oncologues et leurs patient-e-s ambulatoires. Parmi les participant-e-s à l'analyse qualitative figuraient des spécialistes en oncologie médicale, en oncologie gynécologique et en radio-oncologie, ainsi que des personnes atteintes d'une maladie tumorale de stade IV. L'échantillon total comprenait 141 patient-e-s (38,3% de femmes) et 39 médecins (20,5% de femmes). Sur 423 consultations ambulatoires, seulement 5% ont fait l'objet d'un entretien FDV. Les oncologues se sont renseigné-e-s sur les préoccupations et l'état des patient-e-s afin de réévaluer les options thérapeutiques. Des échantillons aléatoires ont montré que les oncologues avaient manqué au moins une occasion d'entretien de FDV dans 38% des rencontres. Elles/ils n'ont pas suffisamment réagi aux craintes des patient-e-s concernant la progression de la maladie ou la mort et ont mené des entretiens optimistes sur l'avenir afin d'apaiser les inquiétudes des patient-e-s.

Selon l'équipe de l'étude, le fait que les médecins manquent plus souvent l'occasion de parler de la fin de vie avec leurs patient-e-s reflète le style thérapeutique des oncologues. Lorsque les patient-e-s ou les soignant-e-s expriment leurs inquiétudes quant à la progression de la maladie ou à la mort, elles/ils ne reçoivent souvent que des réponses incomplètes, évatives ou pas de réponse du tout de la part des médecins. Les auteur-e-s estiment que de futures études devraient examiner les raisons pour lesquelles il semble exister de tels obstacles aux discussions sur la fin de vie. En outre, il faut lutter contre l'inconfort de mener des entretiens de FDV et reconnaître la nécessité de prendre en compte les émotions des patient-e-s et de faire preuve d'empathie. (réd)

Source | Knutzen KE, et al.: Actual and missed opportunities for end-of-life care discussions with oncology patients: A qualitative study. *JAMA Netw Open* 2021; 4(6): e2113193.

**IBRANCE + IA
EN 1^{RE} LIGNE
REMBOURSÉ PAR
LES CAISSES-
MALADIE!**

ENSEMBLE, ATTEINDRE DAVANTAGE

EN CAS DE CANCER DU SEIN AVANCÉ RH+/HER2-²

1^{re} ligne

2^e ligne

EN PRÉ-, PÉRI- ET POST-MÉNOPAUSE^{2,3,4}

IBRANCE® est indiqué pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- chez des femmes post-ménopausées en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou, chez des femmes qui ont reçu un traitement endocrinien préalable, en association avec le fulvestrant. Chez les femmes pré-/péri-ménopausées en association avec un agoniste de la LHRH.²

IA = inhibiteur de l'aromatase ; **RH+/HER2-** = positif aux récepteurs hormonaux, négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; **LHRH** = *lutéinising hormone-releasing hormone* ; **CSm** = cancer du sein métastatique ; **SSP** = survie sans progression

Références : **1.** Vous trouverez des informations relatives à la liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique et à la limitation sur www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum, mise à jour au 01.08.2021 **2.** Information professionnelle actuelle sur IBRANCE® (palbociclib), www.swissmedicinfo.ch. **3.** Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936. **4.** Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.

Les références sont disponibles sur demande.

IBRANCE® (palbociclib). **Indications:** traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux RH et négatif au HER2 chez des femmes post-ménopausées en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou, chez des femmes qui ont reçu un traitement endocrinien préalable, en association avec le fulvestrant; chez des femmes pré-/péri-ménopausées en association avec des analogues de la LHRH. **Posologie:** adultes: 125 mg une fois par jour (au cours d'un repas) pendant 21 jours, suivis d'une pause de sept jours. Posologie du létrozole, de l'anastrozole ou de l'exémestane selon l'information professionnelle; posologie du fulvestrant selon l'information professionnelle. Ajustement posologique en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère 75 mg une fois par jour selon le schéma 3/1. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Données insuffisantes chez les patients nécessitant une hémodialyse. Arrêt du traitement en cas de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire. **Contre-indications:** hypersensibilité au palbociclib ou aux excipients. **Mises en garde/précautions:** affections hématologiques (contrôle de l'hémogramme nécessaire), pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, infections, fertilité, médication concomitante allongeant l'intervalle QT, grossesse/allaitement, toxicité embryo-foetale. **Interactions:** inhibiteurs du CYP3A4, jus de pamplemousse, inducteurs du CYP3A4, millepertuis, substrats du CYP3A4. **Effets indésirables:** infections, neutropénie (fréquents fébrile), leucopénie, anémie, thrombopénie, appétit diminué, dysgueusie, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire, épistaxis, pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, nausée, stomatite, diarrhée, vomissement, ALAT ou ASAT augmentée, alopecie, rash, sécheresse cutanée, fatigue, asthénie, fièvre, entre autres. **Présentation:** 75 mg, 100 mg et 125 mg: 21 capsules de gélatine dure. Catégorie de vente: A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle du médicament sous www.swissmedicinfo.ch. (V016)

PP-IBR-CHIE-0313 Aug 2021

Cancer du col de l'utérus**Autotest à faire chez soi**

Les femmes qui ne veulent ou ne peuvent pas participer aux mesures de dépistage du cancer du col de l'utérus, ou qui ne le peuvent qu'irrégulièrement, ont la possibilité de faire un autotest. Celui-ci vient d'être testé.

87 patientes d'une clinique de colposcopie de Hanovre ont effectué chacune un auto-frottis à l'aide du Evalyn® Brush (pinceau Evalyn®) tandis qu'une gynécologue spécialisée effectuait ensuite un frottis classique. Ces échantillons ont été testés dans un premier temps pour les infections à PVH, puis analysés par GynTect®. Dans 95,5% des auto-prélèvements, le résultat du test PVH correspondait à celui des échantillons prélevés par le personnel spécialisé. Avec le GynTect®, cette concordance était plus faible, avec une valeur *kappa* de 0,394. Ainsi, le GynTect® a permis d'atteindre une sensibilité de 26,2% pour la détection des néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2 et plus et une spécificité de 95,6% pour les autotests, contre une sensibilité de 45,5% et une spécificité de 78,3% pour les échantillons prélevés par des professionnels. Les résultats de l'étude indiquent que les lésions précancéreuses et les maladies cancéreuses peuvent également être détectées à l'aide d'échantillons prélevés sur soi-même, mais que cette méthode doit encore être optimisée afin d'augmenter le taux de réussite. (réd)

Source | Klischke L, et al.: Performance of a six-methylation-marker assay on self-collected cervical samples – A feasibility study. *J Virol Methods* 2021; 295: 114219.

Troubles de la ménopause**Une alimentation saine est-elle efficace contre les symptômes ?**

Une alimentation saine et équilibrée pendant la ménopause peut protéger contre les troubles importants liés à cette période, tels que les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et les symptômes psychiques, urogénitaux et autres. C'est la conclusion à laquelle sont parvenus des chercheur-e-s brésilien-ne-s dans un travail de synthèse – mais les preuves factuelles sont faibles.

Toutes les femmes ne peuvent ou ne veulent pas utiliser d'hormones pour traiter les troubles de la ménopause. C'est pourquoi les scientifiques s'intéressent de plus en plus aux options de traitement alternatives, notamment non pharmacologiques, comme le mode de vie. Plusieurs études indiquent que les symptômes de la ménopause peuvent être influencés par l'alimentation. Cependant, la plupart des études se sont concentrées jusqu'à présent sur les suppléments ou sur des nutriments ou aliments spécifiques, comme les produits à base de soja. Dans cette étude brésilienne, les chercheurs se sont donc penchés sur la question de l'influence de l'alimentation dans son ensemble sur les

troubles de la ménopause. L'analyse a porté sur 19 publications – 14 études transversales, quatre études de cohorte et une étude randomisée. La majorité des publications provenaient d'Asie (n=9), les autres d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Afrique et d'Australie. Les auteur-e-s ont examiné le lien entre l'intensité des symptômes de la ménopause et la consommation de nutriments/aliments (par ex. caféine, acides gras, légumineuses, vitamines) ou le comportement alimentaire et la qualité de l'alimentation (par ex. alimentation selon le *Healthy Eating Index*, régime méditerranéen, régime végétarien). Les informations sur le comportement alimentaire des participantes à l'étude avaient été objectivées à l'aide de questionnaires ou de journaux alimentaires. Résultat: une alimentation riche en fruits et légumes, en produits céréaliers complets et en aliments non transformés était corrélée à une intensité moindre des troubles psychiques, tels que la dépression, les troubles du sommeil, les symptômes vasomoteurs, urogénitaux et autres symptômes somatiques. En revanche, les femmes qui consommaient fréquemment des aliments fortement transformés, des acides gras saturés, de la caféine et du sucre souffraient de troubles de la ménopause nettement plus importants. Cependant, les publications analysées présentaient parfois des faiblesses méthodologiques considérables, ce qui a un impact négatif sur la force des preuves. (réd)

Source | Noll P, et al.: Dietary intake and menopausal symptoms in postmenopausal women: a systematic review. *Climacteric* 2021; 24(2): 128–138.



Contraception intra-utérine au lévonorgestrel

Bénéfices pendant la préménopause

Depuis qu'un dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel (DIU-LNG) a été mis sur le marché pour la première fois en 1990, ces dispositifs ont fait leurs preuves en matière de contraception dans le monde entier. Récemment, des avantages supplémentaires ont émergé, spécifiquement pour les femmes en préménopause.

Il existe plusieurs variantes de DIU-LNG avec différentes doses de progestatif. Toutes ont un effet contraceptif en amincissant l'endomètre et en épaississant la muqueuse cervicale. Mais des réserves subsistent (induction d'infertilité, d'inflammation pelvienne, taux d'expulsion relativement élevé chez les adolescentes et les nullipares).

Des gynécologues coréennes se sont penchées sur l'utilité du DIU-LNG à son dosage initial (52 mg) pour les femmes en préménopause, au-delà de la contraception. Pendant la ménopause, l'activité des ovaires diminue; le taux sanguin de différentes hormones se modifie. Ensuite, les intervalles entre les menstruations s'accroissent et les dysfonctionnements hormono-dépendants augmentent. Il s'agit p. ex. du phénomène LOOP (*luteal out of phase*) dû à des schémas de sécrétion d'estradiol atypiques à la suite d'une sélection non opportune d'un follicule dominant en phase lutéale.

Problèmes de la ménopause

Les règles abondantes sont un des problèmes féminins les plus fréquents. Elles peuvent être dues à des polypes utérins, des adénomyoses, des léiomyomes, des tumeurs, une hyperplasie, des coagulopathies, des ovulations anormales, des facteurs concernant l'endomètre, des facteurs iatrogènes ou non identifiés. Le traitement doit être adapté aux causes. L'une des mesures non invasives les plus efficaces est la mise en place d'un DIU

au LNG. Cela devrait être le traitement de premier choix en l'absence de contre-indications (septicémie post-partum, avortement post-septique, saignements vaginaux inexplicables, cancer du sein, inflammation pelvienne, ou déformations utérines qui empêchent la mise en place d'un DIU).

Des études ont montré qu'un DIU au LNG réduisait les saignements graves mieux et avec moins d'effets secondaires que l'administration i.m. ou p.o. d'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Une hyperplasie atypique de l'endomètre peut être un précurseur du cancer de l'utérus. Même sans atypie, le risque est accru. Le DIU-LNG s'est révélé efficace contre cette forme. Il n'existe pas de données d'étude pour l'hyperplasie atypique.

Les léiomyomes de l'utérus ont tendance à régresser pendant la préménopause et l'on peut être réticent à les traiter. Cependant, selon une étude, lorsqu'ils sont fort symptomatiques, le DIU-LNG permet souvent d'éviter une hystérectomie pourtant indiquée. Lorsque des troubles périménopausiques prononcés (en particulier des bouffées de chaleur) sont traités par une œstrogénothérapie substitutive, un progestatif devrait toujours être ajouté pour protéger l'endomètre de la dégénérescence. Le DIU-LNG est une bonne option à cet effet. Le risque de thromboembolies augmente sous contraception orale contenant des œstrogènes mais une contraception purement progestative, comme le DIU au LNG, ne suscite guère d'inquiétudes.

Y a-t-il des effets secondaires ?

En ce qui concerne le poids corporel, on a constaté une augmentation moins importante avec le DIU-LNG qu'avec le désogestrel oral. Cependant, en préménopause, on s'inquiète davantage d'une augmentation du risque de cancer du sein. Selon une méta-analyse récente, il est plus élevé sous DIU-LNG dans ce groupe d'âge que chez les femmes plus jeunes. Certain-e-s expert-e-s ont toutefois émis des doutes quant à ce résultat. Les auteur-e-s estiment que le DIU-LNG est plus utile chez les femmes en préménopause que dans les autres groupes d'âge.

Source | Joo JK, et al.: Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in perimenopausal women. *J Menopausal Med* 2021; 27: 49-57.

Qu'en est-il du Baby-Boom ?

Projets de famille reportés

Selon une enquête britannique, de nombreuses femmes remettent à plus tard leurs projets de grossesse en raison de la pandémie. Reste à savoir comment évaluer cette évolution.

Pour déterminer l'impact de la pandémie de coronavirus sur le planning familial, environ 500 femmes britanniques souhaitant avoir un enfant ont été interrogées sur leurs projets de grossesse. Plus de la moitié des sujets ont rapporté que le COVID-19 avait un impact sur leur planning familial : 72% ont dit souhaiter reporter leur grossesse. Les raisons les plus souvent citées étaient les préoccupations concernant le suivi de la grossesse et les soins anténataux, ainsi que la crainte des conséquences sanitaires d'une infection par le SRAS-CoV-2. En revanche, 27% ont déclaré que la pandémie avait accéléré leurs projets de grossesse. Les raisons étaient principalement l'annulation d'autres projets, tels que le mariage ou l'emploi. Bien que ces données contredisent le « baby-boom » pandémique souvent annoncé par les médias, elles correspondent à la littérature qui indique que les projets de reproduction sont reportés en période d'incertitude. Le gain de temps résultant du report des projets familiaux pourrait conduire les femmes à mieux planifier leur grossesse et, par conséquent, à adopter un meilleur comportement de santé préconceptionnel. Mais l'obligation de quarantaine liée à la pandémie favorise un comportement sédentaire, ce qui pourrait entraîner des conséquences négatives. (réd)

Source | Flynn AC, et al.: The impact of the COVID-19 pandemic on pregnancy planning behaviors. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2021; 2(1): 71-77.



KYLEENA® SATISFACTION STUDY KYSS

9 FEMMES SUR 10 SONT SATISFAITES DE KYLEENA®

INDÉPENDAMMENT DE LEUR ÂGE, LEUR STATUT DE PARITÉ OU LEUR CONTRACEPTION ANTÉRIEURE¹

 Kyleena®



1. Stovall DW, et al. Satisfaction and continuation with LNG-IUS 12: findings from the real-world Kyleena® satisfaction study, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care 2021;26(6):462-472.

Les publications et données référencées sont disponibles sur demande.

Information professionnelle abrégée de Kyleena® :

Kyleena® ; C : Système intra-utérin (SIU) diffuseur de progestatif contenant 19.5 mg de lévonorgestrel (LNG). **I :** Contraception intra-utérine sur une période allant jusqu'à 5 ans. **P :** Insertion dans les 7 j suivant le début des règles. Remplacement du SIU à tout moment. Ne convient pas à la contraception postcoïtale. Les fils bleus et l'anneau en argent visible à l'échographie permet de le distinguer des autres SIU. **CI :** Anomalies de l'utérus ou du col ; MIP et conditions associées à une prédisposition accrue aux infections ; endométrite du post-partum ; cervicite ou vaginite ; avort. sept. ≤3 mois ; tumeurs progestérone-dépend. ; néoplasies malignes du corps ou du col de l'utérus ; saignements vaginaux d'étiologie inconnue ; hépatopathie aiguë + tumeurs hépatiques ; traitement immunosuppresseur / prédisposition accr. aux infect. ; grossesse ; hypersensibilité au LNG ou aux composants du SIU. **Pr :** voir Importantes instructions de sécurité. **IA :** Inducteurs enzymatiques : des interactions entre les contraceptifs hormonaux et les médicaments qui induisent des enzymes microsomiques peuvent provoquer une clairance accrue des hormones sexuelles. Ceci s'applique pour p.ex. les barbituriques, la carbamazépine, le felbamate, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine et le topiramate ainsi que pour les médicaments contenant du millepertuis (Hypericum perforatum). L'influence de ces médicaments sur l'efficacité de Kyleena® n'est pas connue ; on estime cependant qu'elle n'est cliniquement pas significative en raison des mécanismes d'action essentiellement locaux de Kyleena®. Substances à effet inducteur enzymatique et/ou inhibiteur enzymatique : différents inhibiteurs de la protéase VIH/VHC et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent diminuer ou augmenter les concentrations plasmatiques des progestatifs. Inhibiteurs enzymatiques : les puissants et modérés inhibiteurs du CYP3A4 tels que les antimycosiques azolés (p.ex. itraconazole, voriconazole, fluconazole), les antibiotiques macrolides (p.ex. clarithromycine, érythromycine), diltiazem, vérapamil et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les taux plasmatiques des progestatifs. **Gross/All :** Gross CI ; utilisation possible pendant l'allaitement. **EI :** très fréquents : vulvovaginite, céphalées, douleurs abdo., acné/séborrhée, mod. des saignements (>50 %) y.c. règles moins ou plus abondantes, spotting, oligo- + aménorrhée, kystes ovariens ; fréquents : infect. de l'app. génital inf., humeur dépressive / dépression, migraine, nausées, alopecie, pertes vaginales, dou. abd., dysménorrhée, dou. dans la poitrine, expulsion totale ou partielle du SIU. Autres EI voir l'IP. **Liste B. Importantes instructions de sécurité sur Kyleena® :** **Pr :** avant l'insertion, effectuer un examen général + gynécol. incluant palpation des seins + exclure grossesse et toutes les CI. Effectuer un frottis du col + traitement d'infections doit être terminé. Exclure des pathologies de l'endomètre. Le positionnement correct du SIU est important pour assurer un effet optimal. L'insertion et le retrait du SIU peuvent occasionner des dou. et des saignements ou une réaction vasovagale, prudence chez épileptiques. Contrôle 1-3 mois après insertion + puis tous les ans ; Kyleena® n'offre aucune protection contre VIH (SIDA) + autres STDs. Enseigner à la pat. l'autocontrôle du positionnement du SIU. Risque accru de perforation chez les femmes qui allaitent, jusqu'à 36 sem. post-partum + utérus rétroverti. En cas de grossesse sous Kyleena®, le risque relatif d'une GEU augmente, en particulier chez pat. ayant antécédents de GEU, OP des trompes ou PID ; Information des pat. des symptômes (dou. intenses dans le bas ventre, notamment en rapport avec absence des règles ou apparition d'un saignement après aménorrhée). Les dépressions / humeurs dépressives sont des EI potent. survenant lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux. + facteur de risque de suicide / de comp. suicidaire. Attentivement surveiller les pat. avec antécédents de dépression sévère. **Retrait immédiat de Kyleena® en cas de :** survenue de CI ; néoplasies hormono-dépendantes ; pathologie artérielle sévère p.ex. AVC, infarctus du myocarde ; thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire ; première apparition / aggravation de céphalées de type migraineux ; migraine focale avec perte visuelle assymétr. ; troubles de la vue, de l'audition, de la parole ou autres troubles sensoriels + autres sympt. d'une ischémie cérébrale ; ictère ; augmentation importante de la pression artérielle. Selon des données récentes, le risque de TEV + TEA n'est vraisemblablement pas augmenté sous des préparations progestatives pures (telles que Kyleena®). En cas de thrombose, envisager le retrait du SIU + autres méthodes contraceptives appropriées non hormonales. Concernant symptômes / facteurs de risque, voir l'IP. Etats dépressifs sévères. Pour plus d'informations, veuillez consulter l'IP sur www.swissmedinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Uetlibergstr. 132, 8045 Zürich.

ACCÉDER
DIRECTEMENT
À L'ÉTUDE
KYSS



DIU hormonal

Sûr lors de lésions cervicales précancéreuses

Il n'existe pas, jusqu'à présent, de preuves claires quant à l'influence de la contraception par DIU sur le risque de néoplasie cervicale. Les nouvelles données d'une étude de cohorte danoise plaident en tout cas en faveur d'un effet protecteur par rapport aux contraceptifs oraux.

Les données de plus de 250 000 femmes utilisant un DIU au lévonorgestrel, un DIU en cuivre ou des contraceptifs oraux ont été recueillies à partir des registres danois de la population et des patients. Les résultats de deux examens de dépistage du cancer du col de l'utérus effectués à cinq ans d'intervalle étaient disponibles pour toutes les femmes.

Près de 90% des participantes présentaient un résultat cytologique normal au début de la période d'étude. Le risque de développer des CIN₃₊ au cours des cinq années ne différait pas entre les deux groupes de DIU. Par rapport à la pilule, le risque a diminué de 42% avec un stérilet de cuivre et de 37% avec un DIU hormonal.

Des proportions similaires ont été observées pour le risque de CIN₂.

De même, la probabilité de progression des lésions précancéreuses préexistantes était à peu près la même dans les deux groupes avec stérilet hormonal et stérilet en cuivre. En cas d'atypies ou de dysplasies de faible degré (CIN₁, ASCUS+), on a observé un taux de progression légèrement plus faible chez les patientes avec un DIU hormonal que sous pilule. Aucune différence n'a été constatée entre les trois types de contraception en ce qui concerne la persistance et la régression des lésions existantes.

Selon les auteur-e-s, un stérilet hormonal pourrait donc également être utilisé pour contrôler les saignements et la contraception chez les femmes présentant des lésions précancéreuses cervicales. (réd)

Source | Skorstengaard M, et al.: Risk of precancerous cervical lesions in women using a hormone-containing intrauterine device and other contraceptives: a register-based cohort study from Denmark. Hum Reprod 2021; 36:1796-1807.

Clairance de la kératose actinique

Succès thérapeutique durable

Quelles méthodes de traitement mènent à une guérison durable d'une kératose actinique? Les scientifiques se sont penché-e-s sur cette question dans une méta-analyse récente. L'évaluation montre que plusieurs options thérapeutiques ont un effet positif à long terme.

L'objectif de ce travail scientifique était de déterminer le taux de guérison à long terme de différentes options thérapeutiques contre la kératose actinique (KA). Dans un premier temps, deux expert-e-s ont examiné les titres et les résumés de 2741 ensembles de données provenant de différentes publications. Ensuite, 17 rapports publiés (études originales et rapports de suivi) issus de 15 études cliniques randomisées indépendantes avec un échantillon total de 4252 patient-e-s ont été inclus dans l'évaluation.

Les auteur-e-s se sont concentré-e-s sur l'évaluation de la clairance des lésions sur une période d'au moins douze mois après la fin du traitement. Elles/Ils ont classé les résultats cliniques en trois catégories: clairance complète, partielle et spécifique aux lésions. Cette revue systématique et méta-analyse en réseau a révélé que les thérapies photodynamiques à base d'acide aminolévulinique (ALA PDT), d'imiquimod 5%, d'acide méthylaminolévulinique (MAL-PDT) et la cryochirurgie entraînent une guérison durable de la lésion. (sbb)

Source | Steep T, et al.: Evaluation of Long-term Clearance Rates of Interventions for Actinic Keratosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatol 2021; 157(9): 1066-1077.

Infection par le SARS-CoV-2

Microbiote et charge virale

La recherche suggère que les interactions entre les virus respiratoires communs et le microbiote des voies respiratoires supérieures (VRS) influencent la santé des voies respiratoires. Cependant, on sait encore peu de choses sur la relation entre le SARS-CoV-2 et le microbiote des VRS.

Pour combler ce manque de connaissances, les auteur-e-s ont comparé le microbiote des VRS d'adultes infecté-e-s ou non par le SARS-CoV-2. Ils ont ainsi examiné le lien avec la charge virale du SARS-CoV-2.

Ils ont caractérisé le microbiote des VRS par séquençage de l'ARN ribosomique 16S chez 59 adultes (38 cas symptomatiques confirmés de COVID-19 légers à modérés et 21 témoins asymptomatiques non infectés). La mesure de la charge virale du SARS-CoV-2 a été effectuée à l'aide de la PCR de transcription inverse quantitative. Les auteur-e-s ont ensuite examiné la relation entre le statut d'infection par le SARS-CoV-2 et la charge virale, d'une part, et la diversité α , la diversité β et l'abondance des taxons bactériens du microbiote VRS, d'autre part. L'indice d'espèce observé était significativement plus élevé chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2 que chez les personnes non infectées. Cela pourrait suggérer des associations complexes entre le SARS CoV-2 et le microbiote VRS chez les adultes.

Selon les auteur-e-s, d'autres études sur les interactions viro-bactériennes seraient nécessaires pour comprendre encore mieux la relation entre le microbiote VRS et le SARS-CoV-2. (réd)

Source | Rosas-Salazar C, et al.: SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. J Allergy Clin Immunol 2021; 147(4): 1226-1233.e2.

Allergie au pollen

Le changement climatique prolonge la saison des pollens

Une étude nord-américaine à long terme a examiné en détail les conséquences du changement climatique anthropique sur l'exposition humaine au pollen.

Le changement climatique semble augmenter la concentration de pollen et prolonger la saison pollinique. Les déplacements spatiaux et temporels des charges de pollen dans l'air pourraient avoir des conséquences importantes sur la santé respiratoire: allergies et asthme, infections virales, augmentation de la fréquentation des services d'urgence, baisse des performances scolaires et répercussions économiques en aval. Alors que les études en serre et sur le terrain montrent déjà que les concentrations de pollen sont en corrélation avec la température, il n'y a pas encore eu de reconnaissance scientifiquement fondée et d'attribution du rôle du changement climatique anthropique dans la saison pollinique continentale. Dans cette étude, les chercheurs ont analysé les données polliniques à long terme de 60 stations météorologiques nord-américaines de 1990 à 2018, ce qui correspond à 821 années de localisation.

Des simulations de modèles du système terrestre ont également été évaluées. L'objectif était de quantifier le rôle du changement climatique provoqué par l'homme dans les modèles continentaux dans les concentrations de pollen.

Les chercheurs ont constaté des augmentations et des prolongations généralisées de la saison pollinique (+20 jours) et une augmentation des concentrations de pollen (+21%) en Amérique du Nord, sont fortement liées au réchauffement climatique observé. L'influence humaine sur le système climatique a contribué pour environ 50% à la tendance de la longueur de la saison pollinique et pour environ 8% à la tendance des concentrations de pollen. Les résultats de l'étude montrent que: le changement climatique anthropique a déjà aggravé la saison pollinique au cours des trois dernières décennies et, par conséquent, les effets néfastes sur la santé respiratoire qui y sont associés. (réd)

Source | Anderegg WRL, et al.: Anthropogenic climate change is worsening North American pollen seasons. Proc Natl Acad Sci USA 2021; 118(7): e2013284118.

Commentaire de Dre Regula Gehrig Bichsel

Cette nouvelle étude nord-américaine montre très clairement à quel point le changement climatique a déjà modifié la dispersion du pollen. C'est notamment l'augmentation de la température qui a le plus d'influence, avant l'augmentation de la concentration en CO₂. Le changement climatique et la modification des concentrations de pollen allergisant font depuis longtemps l'objet d'études scientifiques. Les changements se manifestent de plus en plus clairement et un modèle comparable à celui de l'étude d'Anderegg et al. se dessine dans de nombreuses localités étudiées.

Des études menées en Europe et deux études très récentes menées en Suisse ont observé une augmentation significative des pollens d'arbres, tels que les pollens de noisetier, de bouleau ou de frêne, alors que les pollens de graminées n'ont pas changé de manière significative et que certains pollens d'herbes ont même diminué¹⁻³. En Europe centrale, la saison pollinique commence nettement plus tôt, ce qui est clairement lié au réchauffement des températures hivernales et printanières. Un allongement de la saison pollinique totale est devenu visible surtout au cours des 30 dernières années. Pour les différents pollens d'arbres, la durée de la saison est généralement restée la même; elle s'est déplacée vers l'avant dans son ensemble. La saison des pollens de graminées et d'herbacées s'est plutôt allongée. Bien que le climat ait une très grande influence sur la saison pollinique, il n'est pas le seul facteur. L'utilisation des terrains et les surfaces de plus en plus construites jouent également un rôle important. C'est l'une des raisons pour lesquelles les quantités de pollen d'armoise ont diminué en Suisse et pourquoi les quantités de pollen de graminées n'ont guère changé. Les arbres plantés dans les villes sont également très importants, comme le montre l'exemple de l'aulne pourpre⁴. Éviter les plantations d'arbres allergènes pourrait faire baisser les concentrations de pollen. Toutes ces études montrent que les personnes allergiques au pollen sont aujourd'hui exposées à des concentrations de pollen plus élevées sur une plus longue période.

Bibliographie

- ¹Ziello C, et al.: Changes to Airborne pollen counts across Europe. PLoS ONE 2012; 7(4): e34076.
- ²Glick S, et al.: Multi-decade changes in pollen season onset, duration, and intensity: a concern for public health? Sci Total Environ 2021; 781: 146382.
- ³Gehrig R, et al.: 50 Years of Pollen Monitoring in Basel (Switzerland) Demonstrate the Influence of Climate Change on Airborne Pollen. Front Allergy 2021; 2: 677159.
- ⁴Gassner M, et al.: Hay fever as a Christmas gift. N Engl J Med 2013; 368(4): 393-394.



Dre Regula Gehrig Bichsel
Office Fédéral de
Météorologie et de
Climatologie MétéoSuisse
Operation Center 1
Boîte postale
CH-8058 Zurich-Aéroport
regula.gehrig@meteoswiss.ch



DEXILANT®

dexlansoprazole

admis par
les caisses¹

avec libération de principe actif en 2 phases²



The PPI for modern lives:



Prise à n'importe quel moment de la journée,
indépendamment des repas^{3,4}



Contrôle des symptômes avec une
seule capsule par jour^{3,5}



Contrôle du pH pendant 24 heures^{6,7}



Profil de sécurité avéré aussi
chez les adolescents dès 12 ans^{3,8}



Takeda Pharma AG, Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark (Opfikon)

Références: 1. OFSP Liste des spécialités, voir www.spezialitaetenliste.ch. 2. BEHM, BW. et al. (2011). Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 5(4): 439-445. 3. Information professionnelle de DEXILANT®. Disponible sur www.swissmedicinfo.ch. 4. LEE, RD. et al. (2009). Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor - evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther.* 29: 824-33. 5. FASS, R. et al. (2012). Maintenance of Heartburn Relief After Step-Down From Twice-Daily Proton Pump Inhibitor to Once-Daily Dexlansoprazole Modified Release. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 10: 247-53. 6. KUKULKA, M. et al. (2011). Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol.* 4: 213-20. 7. HUNT, RH. (1999) Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med.* 129:649-57. 8. GOLD, BD. et al. (2017). Dexlansoprazole for Heartburn Relief in Adolescents with Symptomatic, Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci.* 62(11): 3059-3068.

Les professionnels de santé peuvent demander une copie complète de la littérature citée à l'entreprise pharmaceutique.

Information professionnelle abrégée DEXILANT® C: Dexlansoprazole 30 mg ou 60 mg. **I :** Adultes et adolescents à partir de 12 ans : Guérison de l'œsophagite érosive, traitement d'entretien de l'œsophagite érosive guérie et soulagement des brûlures d'estomac ainsi que traitement de courte durée des brûlures d'estomac et des régurgitations acides associées au reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique non érosif. **P :** Guérison de l'œsophagite érosive : 60 mg une fois par jour pendant 4 semaines, prolongation possible de 4 semaines supplémentaires. Traitement d'entretien de l'œsophagite érosive guérie et soulagement des brûlures d'estomac : 30 mg une fois par jour jusqu'à 6 mois pour adultes et jusqu'à 4 mois pour adolescents à partir de 12 ans. Traitement du RGO: 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines maximum. En cas de persistance des symptômes au bout de 4 semaines, d'autres examens sont indiqués. **CI :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **P :** Exclusion de tumeurs gastriques malignes et de toute pathologie maligne de l'œsophage. Légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales. Hypomagnésémie, la mesure du taux de magnésium doit être prise en considération. Influence sur la résorption de la vitamine B12. Un traitement à fortes doses et sur une longue période (> 1 an) peut augmenter légèrement le risque de fractures. Dans de très rares cas, DEXILANT® est associé à l'apparition d'un lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ; les lésions avec arthralgie nécessitent une attention médicale immédiate. Des cas de néphrite interstitielle aiguë ont été rapportés. L'administration concomitante de méthotrexate peut entraîner une augmentation des taux sériques de méthotrexate. Chez les patients traités > 1 an, il convient d'effectuer un suivi régulier du traitement et une analyse minutieuse des risques et bénéfices chez ces patients. Utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Effet sur les examens de laboratoire (CgA). Contient du saccharose ; les patients présentant une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre DEXILANT®. **IA :** Une implication du CYP2C19 et du CYP3A4 dans le métabolisme de DEXILANT® a été démontrée. Le sucralfate/les antiacides peuvent diminuer la biodisponibilité du dexlansoprazole. La résorption dépendante du pH de certains médicaments comme atazanavir, neflénavir, itraconazole, posaconazole et erlotinib peut être influencée. Hausse des concentrations plasmatiques de digoxine possible. Modification de la concentration plasmatique de tacrolimus possible, particulièrement chez des receveurs transplantés. Surveiller l'International Normalised Ratio (INR) et le temps de prothrombine lors de la prise concomitante de warfarine. Surveiller aussi l'INR lors de la prise d'acénocoumarol et de phenprocoumon. Influence possible sur les taux sériques de méthotrexate et/ou d'hydroxyméthotrexate. Effet éventuel sur les médicaments transportés par la glycoprotéine P. **G/A :** Grossesse : non recommandé. Allaitement : renoncer à l'allaitement ou interrompre le traitement. **EI :** Diarrhée, douleurs abdominales, céphalées, nausées, inconfort abdominal, flatulences, constipation, polypes bénins sur les glandes du fundus. Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères ou d'anémie hémolytique sévère ont été rapportés. **Catégorie de remise :** B. **Titulaire de l'autorisation :** Takeda Pharma SA, 8152 Opfikon. Pour de plus amples informations, veuillez consulter le site www.swissmedicinfo.ch.



Nutrition

Le jeûne intermittent pour la santé cardiaque ?

Dans la prévention des maladies cardiovasculaires (MCV), l'accent est mis sur les changements de mode de vie : augmentation de l'activité physique, alimentation saine et stratégies de gestion du stress. Le jeûne intermittent (JI) consiste à limiter la prise alimentaire à une plage horaire. Une récente revue Cochrane a examiné le rôle du JI dans la prévention primaire et secondaire des MCV.

Les effets du JI dans la prévention des MCV ont été étudiés dans le cadre de plusieurs essais contrôlés randomisés (ECR). La présente revue a inclus des ECR comparant le JI à un apport alimentaire illimité ou à une restriction énergétique continue (REC). Les participant-e-s devaient être âgé-e-s de plus de 18 ans. Des personnes présentant ou non des facteurs de risque cardio-métaboliques ont été incluses. Différentes formes de JI ont été mises en place : jeûne un jour sur deux (*alternate-day fasting*), jeûne modifié un jour sur deux (*modified alternate day fasting*), jeûne périodique (*periodic fasting*) et jeûne par intervalles (*time-restricted feeding*). Les critères d'évaluation primaires comprenaient la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, l'attaque céré-

brale, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque. Les critères d'évaluation secondaires étaient les modifications du poids corporel et de la glycémie. L'analyse groupée comprenait 18 études avec un total de 1125 participants. Aucune des études incluses n'a fait état des critères d'évaluation primaires définis précédemment. Les différentes analyses ont montré que le JI pouvait contribuer à la perte de poids par rapport à l'ingestion illimitée de nourriture et qu'il pouvait être aussi efficace qu'une restriction continue de l'apport énergétique. La qualité des données probantes était faible à très faible. (réd)

Source | Allaf M, et al. : Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1(1) : CD013496.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Des incertitudes concernant les IPP

La prise régulière d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) augmente le risque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) de 42%, comme le montre une étude d'observation. Ce résultat, à première vue alarmant, doit toutefois être replacé dans son contexte.

L'étude se base sur les données regroupées des *Nurses' Health Studies I et II*, qui comptent au total 178 000 participant-e-s, ainsi que sur la *UK Biobank*, qui compte 470 000 personnes enregistrées. Afin de pouvoir examiner le lien entre la prise d'IPP et les MICI de la manière la moins biaisée possible, les auteur-e-s ont éliminé les facteurs de confusion potentiels, notamment les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs liés au mode de vie et la médication. D'autres facteurs susceptibles d'augmenter la probabilité d'erreurs dans les études d'observation, tels que la causalité inverse ou le biais d'indication, ont également été pris en compte à l'aide de différentes stratégies d'analyse.

Il s'est avéré que les utilisatrices/utilisateurs d'IPP avaient un risque de développer une MICI supérieur de 42% à celui des personnes qui n'en prenaient pas. Les résultats étaient solides et constants. Cependant, le risque absolu était plutôt faible, avec un nombre *needed to harm* de 3770 ; cela signifie que sur 3770 personnes traitées par IPP, on peut s'attendre à un cas supplémentaire de MICI. On peut prendre en compte ce risque, étant donné les avantages évidents des IPP, estiment les auteur-e-s.

D'un point de vue biologique, une association entre les IPP et le développement d'une MICI est plausible : des études d'observation, ainsi qu'une étude randomisée du programme d'étude COMPASS ont pu montrer que la prise d'IPP est associée à un risque accru de diverses infections intestinales, ce qui pourrait à son tour favoriser l'apparition d'une MICI. Il serait toutefois erroné de déduire de cette seule observation un lien de cause à effet entre la prise d'IPP et le développement d'une MICI, peut-on lire dans un commentaire publié dans la revue spécialisée *Gastroenterology*. D'autres preuves de causalité, comme une relation dose-effet, seraient nécessaires. (réd)

Source | Xia B, et al. : Regular use of proton pump inhibitor and the risk of inflammatory bowel disease : Pooled Analysis of 3 Prospective Cohorts. *Gastroenterology* 2021; 161(6) : 1842-1852.

Courrier des lecteurs

MédMag ou l'art de joindre l'utile à l'agréable

Ce n'est que le N°3 de MédMag et nous avons déjà reçu plusieurs messages très encourageants de nos lectrices et lecteurs. Et elles/ils s'accordent tous à dire que ce qu'ils préfèrent ce sont le ton agréable et les articles intéressants qui permettent non seulement de s'instruire mais donnent également la possibilité d'obtenir des crédits de formation continue essentielle. C'est ce que l'on appelle joindre l'utile à l'agréable. En voici quelques exemples :

C'est avec une grande impatience que nous attendions la première édition de MédMag. Enfin une nouvelle manière pertinente de s'adresser aux groupes cibles de nos clients pharmaceutiques en Suisse romande.

Le fait que cette nouvelle revue provienne de la maison medEdition nous réjouit d'autant plus que les interviews passionnantes et faciles à lire et les mises en page attrayantes des publications sont certainement un atout supplémentaire. Bien. Beau. Différent. La devise de la Maison d'édition.

Nous souhaitons bonne chance à MédMag et attendons avec impatience le prochain numéro.

*Daniela Lackner,
Directrice, EKM Mediaberatung GmbH*



Bonjour

Je viens de lire votre nouvelle revue MédMag – magazine intéressant et agréable à lire.

Je vous envoie ci-joint le questionnaire de QCM dans le cadre de la FMC.

Merci d'avance pour votre attention

Dr méd. Bruno Staquet, La Sarraz



Bonjour,

Je suis agréablement surpris par ce nouveau magazine avec ses différents thèmes, notamment les résumés de présentations faites dans des congrès et autres formations reconnues, l'interview d'une belle personnalité qu'est le Prof. Idris Guessous et une revue très intéressante sur les modalités diagnostiques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. Les thèmes sont abordés d'une façon didactique et très pratique, utile à mon activité de médecin généraliste. Les quelques articles sponsorisés sont clairement mentionnés comme tels.

Dr méd. Christophe Pasche, Romanel-sur-Lausanne

Chère Madame Bonini,

Hier, je suis allé au cabinet médical et j'ai trouvé MédMag N°1, que j'ai lu le soir même!

Bien joué! Je suis impatient d'entendre comment les collègues romands accueillent cette nouvelle publication.

Je vous souhaite en tout cas beaucoup de succès.

Dr méd. Peter Jenoure, Manno

C'est avec un grand intérêt que j'ai lu le 2^e numéro de MédMag, Nov. 2021.

Votre idée de formation continue et crédits de points suite à une épreuve de QCM est absolument excellente. Cela permet aux spécialistes d'entretenir leurs connaissances générales et aux médecins de famille de se spécialiser petit à petit de façon pragmatique et didactique.

Vraiment bravo pour cette merveilleuse idée!

Dr méd. Pierre Coulon, Sion





Formation continue certifiée

Avec MédMag, vous pouvez obtenir des crédits de formation continue spécifique de la Société Suisse de Médecine Interne Générale (SSMIG). Les questions à choix multiples concernant les articles suivants se trouvent page 38.

Gynécologie

Les inhibiteurs du SGLT-2 pour le syndrome des ovaires polykystiques

Environ une femme sur cinq en âge de procréer souffre du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). La manière dont il se manifeste peut varier d'un cas à l'autre. La plupart du temps, il s'accompagne d'une résistance à l'insuline et de conséquences métaboliques et cardiovasculaires défavorables à long terme. Les inhibiteurs du SGLT-2 pourraient être une option thérapeutique précieuse dont les patientes profiteraient à plusieurs égards.

Le SOPK se caractérise par des anomalies du cycle menstruel qui peuvent se traduire par des saignements irréguliers, des problèmes de fertilité et un risque accru de complications de la grossesse. Pour qu'un SOPK soit diagnostiqué, au moins deux des trois critères de Rotterdam doivent être remplis: 1. aménorrhée, oligospanioménorrhée ou cycles longs, 2. hyperandrogénie clinique et/ou biologique, 3. ovaires polykystiques.

Mécanismes physiopathologiques

La résistance à l'insuline est considérée comme l'un des mécanismes physiopathologiques les plus importants. 75% des femmes avec un poids normal et 95% des femmes obèses atteintes du SOPK présentent cette résistance. La résistance à l'insuline débouche sur une hyperinsulinémie et, par conséquent, sur une hyperandrogénémie. Celle-ci entraîne un risque cardiovasculaire accru, médié par l'hypertension, l'intolérance au glucose

ou le diabète, la dyslipidémie et l'obésité. Tous ces facteurs, ainsi que la stéatose hépatique non alcoolique et le syndrome métabolique, font partie des comorbidités fréquentes du SOPK.

Un grand nombre de patientes atteintes du SOPK présentent, outre une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose ou un diabète manifeste. Comparées aux femmes sans SOPK, les femmes souffrant d'un SOPK sont plus de deux fois plus susceptibles de souffrir d'une tolérance limitée au glucose (25% vs 9,2%) et presque trois fois plus susceptibles de souffrir d'un diabète de type 2 (OR 2,87). Environ 70% des femmes atteintes du SOPK présentent une dyslipidémie, 60% sont en surpoids ou obèses et environ 33-47% (États-Unis) et 8-25% (autres pays) sont atteintes d'un syndrome métabolique.

Importance du statut glycémique

L'examen du statut glycémique de la patiente est d'une importance capitale pour l'élaboration du traitement du SOPK. Si l'on constate une tolérance limitée au glucose, il est possible de recourir à des substances insulino-sensibilisantes telles que la metformine et les glitazones, en plus des mesures relatives au mode de vie. Ces substances peuvent contrecarrer les dérèglements métaboliques, mais n'ont pas de bénéfice cardiovasculaire à long terme. C'est là que l'on pourrait avoir recours aux inhibiteurs du SGLT-2.

Bien qu'ils ne soient actuellement pas indiqués dans le traitement du SOPK, ils ont – comme on le sait dans le traitement du diabète – non seulement un effet anti-hyperglycémique, mais aussi des effets positifs sur le poids et les paramètres cardiovasculaires. Les patientes atteintes du SOPK pourraient bénéficier de manière significative de leur effet favorable sur la résistance à l'insuline, l'hypertension, l'obésité et la dyslipidémie.

Inhibiteurs du SGLT-2 sensibilisant à l'insuline

Les inhibiteurs du SGLT-2 ont un effet sensibilisateur à l'insuline et favorisent une sécrétion urinaire de glucose de 60 à 80 g par jour (env. 240 à 320 kcal). Cette élimination favorise une perte de poids d'environ 1,7 kg. Le profil métabolique est amélioré, y compris les taux de lipides et d'acide urique. Autre avantage: les inhibiteurs du SGLT-2 agissent indépendamment de la sécrétion d'insuline, de la fonction des cellules bêta et de la résistance à l'insuline. Jusqu'à présent, une seule étude randomisée et contrôlée a testé les inhibiteurs du SGLT-2 dans le cadre du SOPK. Dans cette étude, 39 femmes avec un SOPK ont reçu soit 25 mg d'empagliflozine, soit 1500 mg de metformine. En comparaison avec la metformine, l'empagliflozine a permis d'améliorer le poids, l'IMC, le tour de taille, le tour de hanches et le pourcentage de graisse corporelle chez les patientes atteintes de SOPK en surpoids ou obèses. Aucune différence n'a été observée dans les paramètres hormonaux et métaboliques, y compris la résistance à l'insuline et les niveaux d'androgènes. Il manque encore suffisamment de données pour que les inhibiteurs du SGLT-2 soient vus comme une option supplémentaire dans le traitement du SOPK, comme les interventions sur le mode de vie, la metformine et les contraceptifs oraux. Mais ils restent intéressants car aucun des traitements standard actuels n'apporte de bénéfice cardiovasculaire.

(réd)

Source | Marinkovic-Radosevic J, et al.: Exploring new treatment options for polycystic ovary syndrome: Review of a novel antidiabetic agent SGLT2 inhibitor. *World J Diabetes* 2021; 12(7): 932-938.

Neurologie

Thrombose des veines cérébrales

Bien que la thrombose veineuse cérébrale soit une maladie rare, elle a récemment fait l'objet d'une attention accrue dans le cadre de la vaccination contre le COVID-19.

En cas de thrombose des sinus de la dure-mère, des caillots se forment dans les gros vaisseaux veineux de la dure-mère. Il faut distinguer les processus des veines cérébrales profondes, p. ex. la veine basilaire, la veine cérébrale interne ou cérébrale moyenne de ceux des veines superficielles du cortex (les veines cérébrales superficielles, (p. ex. veines frontales cérébrales, veines pariétales cérébrales) survenant lors des thromboses veineuses.

Symptômes et troubles

Le principal symptôme de la thrombose veineuse dure-mérienne est une céphalée aiguë ou subaiguë chez 70 à 90% des personnes touchées. Il n'y a souvent pas de symptomatologie neurologique mais, si un infarctus cortical se produit par la suite, des troubles focaux de type apoplexie peuvent se manifester. Il s'agit souvent de parésie d'une ou des deux jambes, d'une hémiparésie, d'une aphasie ou d'une confusion générale. On observe rarement un coma ou une encéphalopathie marquée; cela signifie que plusieurs sinus ou veines cérébrales profondes sont touchés et la pression intracrânienne augmente. Le point déterminant est que ces symptômes ne respectent pas les territoires typiques des apoplexies artérielles. Les maux de tête augmentent progressivement et peuvent toucher toute la tête ou se manifester uniquement au niveau bi-frontal ou du vertex. Dans une série d'études, environ un tiers des personnes examinées présentaient une céphalée unilatérale, alors qu'elle était localisée chez près d'un cinquième d'entre elles. La toux, l'inclinaison vers l'avant et tous les mouvements de la tête aggravent généralement la douleur. Des jours ou des

semaines après le début, un œdème papillaire peut se produire en cas de thrombose de la veine dure-mère.

Dans une étude, 34% des personnes concernées ont eu des convulsions après une thrombose intracrânienne. Un état de mal épileptique peut également survenir. Dans les cas de thrombose veineuse cérébrale profonde, les symptômes peuvent être encore plus diffus et comprendre des vertiges ou une stupeur.

Les thromboses du sinus caverneux provoquent elles plutôt des troubles régionaux, tels que des douleurs périorbitaires et préfrontales. Les nerfs crâniens centraux peuvent aussi être compromis (III, IV, VI, V). Des manifestations du tronc cérébral et du cervelet sont possibles si la thrombose s'étend jusqu'au sinus pétreux.

Causes diverses, y compris la vaccination contre le virus SARS-CoV-2

Le risque de thrombose veineuse cérébrale est accru lors de nombreuses pathologies, telles que l'adénocarcinome, la polycythémie, la thrombocytose, la leucémie, la drépanocytose, mais aussi pendant la grossesse et la période post-partum. Les traumatismes de la tête, les interventions neurochirurgicales ou une méningite bactérienne peuvent aussi entraîner une thrombose veineuse intracrânienne. Les contraceptifs oraux et le traitement hormonal de substitution ne sont plus que très rarement à l'origine d'événements thrombotiques depuis qu'il existe des préparations à teneur réduite en œstrogènes. Mais ils peuvent survenir comme une complication rare après un traitement oncologique (p. ex. du tamoxifène ou du cisplatine). Plus récemment, la thrombose veineuse cérébrale a également été décrite comme un effet secondaire rare des vaccins contre le COVID-19 (1 cas pour 100 000 vaccinations avec AstraZeneca ChAdOx1 et 1 cas pour 1 000 000 de vaccinations avec Ad26.COV2.S de Johnson & Johnson). La plupart des personnes concernées étaient des femmes. On suppose que les anticorps anti-PF4 activant les plaquettes sont produits lors d'une réaction immunitaire thrombotique thrombocytopenique. Lors d'infections par le

virus du SARS-CoV-2, des études ont révélé moins de 1% de thromboses de la veine centrale ou 2 apoplexies sur 22 liées au COVID-19 (aucun des cas n'a entraîné de thrombocytopenie ou d'anticorps anti-PF4).

Possibilités thérapeutiques

Les études sur l'anticoagulation à court et à long terme montrent des résultats différents, généralement hétérogènes. L'héparine a souvent été utilisée à des fins thérapeutiques, même si un infarctus hémorragique a été observé. Une revue Cochrane de 2011, a montré que l'héparine non-fractionnée pourrait être utile et sûre, mais aussi qu'il n'y a pas de bonnes preuves à ce sujet.

Une étude sur l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) – prise après la warfarine initiale – n'a pas montré de supériorité par rapport au placebo en termes d'issue ou de décès des sujets. Dans une étude, l'anticoagulant oral direct (AOD) dabigatran a permis de prévenir efficacement les thromboses récidivantes sur une période de 22 semaines (sans amélioration de l'issue globale). Pour le rivaroxaban (administré après l'héparine ou les HBPM), une étude menée chez des enfants n'a pas permis d'établir clairement le critère d'évaluation composite « thrombose et hémorragie systémiques et cérébrales ». Malgré cela, ni l'héparine, ni l'administration de plaquettes ne sont recommandées dans toutes les formes de thrombocytopenie pro thrombotique induite par le vaccin (TIPIV), y compris dans la TIH. Dans une série de cinq cas de TIPIV, un traitement par immunoglobulines i.v. a été administré, et le nombre de plaquettes a augmenté malgré l'administration d'HBPM. Les directives actuelles déconseillent fortement l'administration d'héparine (même lors du rinçage des cathéters). On recommande l'utilisation d'immunoglobulines avec des plaquettes, associées à un anticoagulant non héparinique (p. ex. le fondaparinux) ou un AOD (rivaroxaban ou apixaban). Si cela échoue, il faut procéder à un échange de plasma. (réd)

Source | Ropper AH, Klein JP: Cerebral venous thrombosis. N Engl J Med 2021; 385: 59–64.

Infectiologie

COVID long : Le virus s'en va, les symptômes restent

Souvent, après une infection par le SARS-CoV-2, certains des symptômes persistent pendant des semaines, voire des mois. Les données recueillies jusqu'à présent sur le syndrome post-infectieux, appelé COVID long, montrent qu'il peut survenir aussi bien après une évolution aiguë légère qu'après une évolution aiguë sévère de la maladie.

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), ainsi que les *Centers for Disease Control* (CDC) parlent de COVID long lorsque des symptômes de COVID-19 persistent plus de quatre semaines après la première infection. Même si les données d'incidence varient fortement jusqu'à présent, elles montrent clairement que le COVID long concerne une grande partie de tous les patient.e-s COVID-19 : les indications fournies jusqu'à présent vont de 76% de personnes touchées après six mois à 96% après 90 jours, en passant par 33-52% après 60 jours. Le *UK Office of National Statistics* (ONS) estime la prévalence à cinq semaines du COVID long à 22,1% parmi toutes les personnes dont le test viral est positif, et la prévalence à douze semaines à 9,9%.

Facteurs de risque possibles

La gravité de l'infection aiguë, le nombre de symptômes et la nécessité d'une hospitalisation sont considérés des facteurs de risque pour l'évolution vers un COVID long ; l'immunosuppression pourrait être protectrice. Contrairement au risque d'infection par le SARS-CoV-2, le sexe masculin, l'âge et les antécédents médicaux, tels que obésité, diabète ou maladies cardiovasculaires ne semblent pas augmenter le risque de COVID long. Un lien significatif a toutefois été établi entre l'asthme bronchique et le COVID long.

Épuisement

L'épuisement est le symptôme le plus fréquemment rapporté après la disparition de l'infection aiguë, quelle que soit la gravité de l'évolution aiguë (prévalence estimée à 11,9% à cinq semaines). L'état d'épuisement est alors aussi prononcé que celui d'une encéphalomyélite myalgique ou d'un syndrome de fatigue chronique. Pour le traitement, il est donc recommandé de suivre les directives thérapeutiques de ces pathologies.

Dyspnée

Le COVID long est souvent associé à une dyspnée persistante (prévalence estimée à 4,6% à cinq semaines). Elle se manifeste indépendamment de la gravité et de l'implication respiratoire de la maladie aiguë. Aucun lien n'a été établi avec les lésions permanentes des voies respiratoires qui peuvent survenir à la suite d'une infection aiguë par le SARS-CoV-2.

Le NICE recommande de soumettre les malades du COVID-19 souffrant d'un essoufflement persistant à une épreuve d'effort adaptée à la situation (p. ex. un test dynamique assis/debout). Le traitement et la prise en charge des personnes atteintes de COVID-19 présentant des symptômes respiratoires doivent être multidisciplinaires.

Si les symptômes respiratoires persistent plus de douze semaines après l'infection, il faut envisager une radiographie du thorax ; une oxymétrie de pouls aide à surveiller l'oxygène. Les mesures utiles sont l'activité physique, l'arrêt du tabac, éviter de s'exposer à des substances nocives et des températures extrêmes, la rééducation pulmonaire et des exercices respiratoires appropriés. Les personnes avec une fibrose pulmonaire due au COVID-19 doivent être traitées conformément aux directives NICE pour la fibrose pulmonaire idiopathique.

Symptômes cardiovasculaires

Des anomalies cardiovasculaires de type myocardite et des taux élevés de troponine sérique sont souvent constatés bien après la guérison, même chez les sujets présentant un faible risque de développer une forme grave de COVID-19. Les

données actuelles sur le COVID long indiquent un risque accru de survenue d'un syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS). La *European Society of Cardiology* (ESC) a publié des directives spécifiques sur le traitement des symptômes cardiovasculaires dans le cadre du COVID-19.

Cognition et psyché

Le COVID-19 peut provoquer une série de symptômes neurologiques qui peuvent persister. Des troubles cérébraux récurrents (*brain fog*) sont souvent signalés. Les attaques cérébrales et les céphalées sont aussi très répandues (prévalence estimée des céphalées à cinq semaines : 10%), comme les troubles du sommeil.

Des stratégies sont recommandées pour lutter contre le *brain fog* ; elles devraient également permettre de remédier à la baisse des performances cognitives après une chimiothérapie. Les personnes souffrant de problèmes psychiques en plus ou à la suite d'un COVID long peuvent être traitées selon les directives pertinentes pour l'indication en question. Il en va de même pour les sujets souffrant de troubles du sommeil.

Autres manifestations

Les troubles persistants de l'odorat et du goût sont également fréquents (prévalence estimée à cinq semaines : 7,9 et 8,2% respectivement). Les autres symptômes qui peuvent survenir dans le contexte du COVID long sont des atteintes de la fonction rénale ou pancréatique, ainsi que du système lymphatique. Des modifications du microbiote intestinal et des cas de thyroïdite subaiguë ont aussi été décrits.

En raison de la variabilité et de l'imprévisibilité des symptômes du COVID long, toutes les personnes concernées devraient être suivies de près et recevoir un traitement approprié en fonction de leurs symptômes. Certaines directives concernant la gestion du COVID contiennent déjà des recommandations pour le COVID long.

(réd)

Source | Crook H, et al.: Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648.

POWER REIMAGINED

UN TRAITEMENT INNOVANT RECOMMANDÉ PAR
LES GUIDELINES POUR VOS PATIENT-E-S VIH⁴⁻⁶



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



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



**SANS TDF, TAF ET
ABC¹**

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

Profils de tolérance:

Dans les études GEMINI, les profils de tolérance à la semaine 144 étaient comparables dans les deux bras d'étude et montraient un risque d'effets indésirables (EI) médicamenteux significativement plus bas pour DTG + 3TC que pour DTG + TDF/FTC. L'EI médicamenteux grade 2-5 survenu le plus fréquemment était des maux de tête (1% dans les deux bras d'étude). Les interruptions de l'étude en raison d'EI aux médicaments étaient de 4% avec DTG + 3TC et de 5% avec DTG + TDF/FTC.² Dans l'étude TANGO, les interruptions de l'étude à cause d'EI et les EI médicamenteux à la semaine 144 dans le bras DTG/3TC ont été plus fréquents par rapport à la poursuite des régimes contenant du TAF (6% vs. 2% et 15% vs. 5%). Les EI les plus fréquents (>10%) dans l'un ou l'autre bras (proportions similaires) étaient la rhinopharyngite, la diarrhée, le mal de dos, l'infection des voies respiratoires supérieures, la syphilis et l'arthralgie.³

Références:

1. Dovato Swiss Prescribing Information, www.swissmedinfo.ch 2. Cahn P, Madero JS, Arribas J, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) in Antiretroviral Treatment-naïve Adults With HIV-1 Infection - 3-Year Results from the GEMINI Studies. Presented at: HIV Glasgow 2020; October 5-8, 2020; Virtual. Poster P018. 3. van Wyk J, Ait-Khaled M, Santos J, et al. Metabolic Health Outcomes at Week 144 in the TANGO Study, Comparing a Switch to DTG/3TC Versus Maintenance of TAF-based Regimens. Presented at: 11th IAS Conference on HIV Science; July 18-21, 2021; Virtual. Poster PEB164. 4. European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 10.1. October 2020. Accessed May 18, 2021. Available at <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1.finalsept2020.pdf> 5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed May 18, 2021. 6. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2020;324(16):1651-1669.

Information professionnelle abrégée

Dovato comprimés pelliculés

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

Gastroentérologie

Physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin

Les principaux types de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Il existe des différences classiques entre les deux entités, mais aussi des recouvrements.

La surface interne de l'intestin est particulièrement affectée par les microbes de toutes sortes. Le mucus produit par des cellules spécialisées de l'épithélium intestinal est un élément essentiel de sa fonction de barrière. Il contient entre autres des peptides antimicrobiens qui limitent la colonisation bactérienne dans l'intestin grêle. Sous l'épithélium – dans la lamina propria – se trouvent des cellules stromales comme les fibroblastes, les myofibroblastes et les péricytes périsvasculaires. Certaines de ces cellules influencent la barrière épithéliale de l'intestin et pourraient donc être la cible de stratégies thérapeutiques futures.

Actuellement, le rôle principal dans le traitement des MICI est joué par les produits pharmaceutiques non ciblés : les aminosalicyles, les glucocorticoïdes et les immunomodulateurs. Comme thérapie ciblée, on utilise des antagonistes des cytokines pro-inflammatoires, et plus spécifiquement des antagonistes du TNF. On attend encore plus des anticorps contre les interleukines (IL-12 et IL-23), des inhibiteurs de JAK et des anticorps anti-intégrine. Ces substances sont censées atténuer certains sous-groupes de cellules immunitaires qui alimentent les MICI. Cependant, les taux d'échec aussi bien précoces que tardifs sont élevés.

Gènes et microbes

La colonisation de l'intestin par les germes – le microbiote – s'est développée pendant des millénaires et est principalement utile à l'homme. Les germes contri-

buent entre autres à la digestion de la cellulose et produisent de la vitamine K (un cofacteur de coagulation), ainsi que des acides gras à chaîne courte (une source d'énergie pour les cellules épithéliales intestinales). Pendant les MICI, le nombre, la diversité et la qualité de la flore intestinale sont réduits. Des études pertinentes n'ont toutefois pas établi de liens de causalité. Mais on peut supposer que la transplantation de matières fécales de personnes saines pourrait s'avérer bénéfique en cas de MICI – comme cela a été démontré dans le cas de l'infection intestinale à *Clostridium difficile*. On ne sait en revanche pas encore quelle partie du microbiote est déterminante pour un effet thérapeutique. Les MICI ont une certaine composante héréditaire. Dans ce contexte, le risque génétique est plus élevé pour la maladie de Crohn que pour la colite ulcéreuse. Des études d'association sur l'ensemble du génome ont révélé plus de 240 variantes de risque qui influencent la reconnaissance intracellulaire et la défense contre les produits microbiens.

Les loci connus pour les MICI ne sont toutefois responsables que de quelques pour cent de la prédisposition à la maladie.

Des études portant sur les mécanismes moléculaires tels que l'expression des gènes et les modifications épigénétiques ont révélé d'autres caractéristiques qui, entre autres, améliorent la distinction entre la maladie de Crohn et la colite.

Ainsi, on a pu identifier deux sous-types de la maladie de Crohn, qui se distinguent en termes de métabolisme cellulaire et de voies de signalisation immunologiques. La faiblesse de ces études réside dans le fait qu'elles utilisent des échantillons de tissus intestinaux qui contiennent un grand nombre de types de cellules différents. Les résultats ne peuvent donc pas être attribués à une population cellulaire spécifique.

Un système immunitaire particulier

Le système immunitaire de l'intestin représente la plus grande composante de l'ensemble du système immunitaire. Chez les personnes en bonne santé, il contient 75% de tous les lymphocytes et produit la plus grande partie des immunoglobulines.

Ce système doit maintenir l'équilibre entre la défense contre les germes pathogènes et le respect de la flore commensale.

De nombreuses fonctions des cellules immunitaires intestinales et quelques dysfonctionnements dans les MICI sont connus. On sait par exemple que les IgG prédominent dans les tissus intestinaux des personnes malades, alors que les IgA sont prédominantes chez les personnes saines. Cette modification est probablement pathogène. C'est pourquoi on envisage comme approche thérapeutique d'inhiber les plasmocytes producteurs d'IgG et de rétablir un rapport sain entre les IgG et les IgA. De nombreuses découvertes de ce type sont envisagées comme approches thérapeutiques, mais le chemin vers l'application clinique semble encore long. (réd)

Source | Chang JT: Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2652-2664.

Psychiatrie

Quel est l'intérêt du dépistage de la dépression ?

Les personnes dépressives ne reconnaissent souvent pas elles-mêmes que leurs symptômes sont l'expression d'une maladie psychique – et ne cherchent, donc pas d'aide médicale. Il n'est pas clairement établi si un dépistage de la dépression dans le cadre des soins médicaux de base pourrait favoriser le diagnostic de cette maladie.

Pour dépister la dépression, un questionnaire est soumis à toutes les patientes/tous les patients d'un cabinet médical ou d'un service ambulatoire sans diagnostic de dépression. Le Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) est un outil de ce type fréquemment utilisé. Si les réponses permettent de suspecter une dépression, on peut clarifier ce soupçon et, le cas échéant, entamer une thérapie.

Le questionnaire ne réduit pas les symptômes dépressifs

En Grande-Bretagne, de tels questionnaires ont déjà été utilisés, mais avec des résultats décevants. L'autorité sanitaire NICE encourage donc les médecins de premier recours à toujours envisager une dépression, mais à ne pas utiliser de questionnaire. Au Canada, les autorités sanitaires se prononcent également contre un dépistage non ciblé. Aux États-Unis, un dépistage spécifique de la dépression en soins primaires est préconisé depuis 2009 mais, en 2015, seulement 3% des cabinets médicaux s'y conformaient. Des chercheurs de ces trois régions anglo-saxonnes ont réalisé des estimations: en supposant que 10% des patient-e-s d'un cabinet de médecine générale souffrent effectivement d'une dépression et que 50% de ces cas ont déjà été détectés sans dépistage, on obtient 18 résultats positifs (18%) avec le PHQ-9; mais 14 de ces résultats (77%) sont des faux positifs. Se pose la question de savoir combien des cas correctement positifs peuvent être traités avec succès.

Une revue Cochrane de 2008 a montré que les interventions, y compris les questionnaires, ne réduisent pas la symptomatologie dépressive dans son ensemble. Les auteur-e-s de l'étude ont cherché en vain des études bien menées et suffisamment grandes sur les avantages et inconvénients du dépistage, même dans le cadre d'une collaboration internationale. L'efficacité de ce type de démarche reste encore à être démontrée.

Potentiel de surdiagnostic et de diagnostics erronés

Tout professionnel qui utilise une méthode de dépistage devrait d'abord discuter des avantages et des risques avec les patient-e-s. Il faut également garder à l'esprit que le dépistage peut conduire à un surdiagnostic ou à un diagnostic erroné. Le surdiagnostic concerne les personnes atteintes de symptômes légers et passagers. Dans ce cas, une thérapie est inutile, car les troubles disparaissent d'eux-mêmes. Un diagnostic erroné peut survenir lorsque les symptômes sont dus à un trouble non psychiatrique.

Attention aux facteurs de risque

Au lieu de travailler avec des questionnaires sur les symptômes de la dépression, les médecins devraient parler avec leurs patient-e-s de leur état général, y compris de leur santé mentale. Il faut rester attentif aux signes qui rendent cette affection probable. Les signes somatiques sont l'insomnie, le manque de joie ou la fatigue, la mélancolie et la prédominance de pensées négatives. Les facteurs de risque sont les problèmes psychiques dans l'anamnèse familiale ou personnelle, l'utilisation de substances addictives, les symptômes somatiques peu clairs et des visites médicales anormalement fréquentes.

Le diagnostic comme processus

Lorsque des problèmes mentaux sont révélés, il faut aborder ouvertement le thème de la dépression, montrer à la personne concernée les nombreuses facettes de sa pathologie et discuter des options thérapeutiques dans des situations appropriées. Il faut savoir que

le diagnostic d'une dépression est un processus qui nécessite plus qu'une seule consultation et beaucoup de tact. (réd)

Source | Thombs BD, et al.: Does depression screening in primary care improve mental health outcomes? *BMJ* 2021; 374: n1661.

Cardiologie

Risque de dépression faible sous bêtabloquants

Les bêtabloquants, souvent utilisés pour le traitement des maladies cardiovasculaires, sont depuis longtemps soupçonnés de provoquer des symptômes psychiatriques, notamment des dépressions. Une méta-analyse à grande échelle a examiné si cela était vraiment le cas.

155 études randomisées contrôlées en double aveugle appropriées ont été identifiées, avec un total de 53 533 participant-e-s souffrant pour la plupart de maladies cardiovasculaires, en majorité d'hypertension artérielle. Elles/ils avaient reçu 24 bêtabloquants différents ou un placebo. Les principaux critères d'évaluation de la méta-analyse étaient l'incidence des événements psychiatriques indésirables (EPI) et le risque d'interruption du traitement en raison de EPI.

Dans une analyse portant sur 26 832 participant-e-s à l'étude, la dépression sous traitement par bêtabloquants était l'EPI le plus fréquent, avec un total de 1600 cas (environ 6%). Elle n'était toutefois pas plus fréquente que sous placebo (odds ratio [OR]: 1,02; IC à 95%: 0,83-1,25). De plus, la prise de bêtabloquants n'était pas non plus associée à une augmentation significative de l'arrêt du traitement lié à la dépression (OR: 0,97; IC à 95%: 0,51-1,84). Ces relations se sont révélées similaires pour les différentes substances actives.

Parmi les autres EPI, les rêves inhabituels, l'insomnie et les troubles du sommeil étaient plus souvent associés à un traitement par bêtabloquants. En revanche, les symptômes d'anxiété étaient plutôt rares sous traitement médicamenteux. (réd)

Source | Riemer TG, et al.: Do β -blockers cause depression? Systematic review and meta-analysis of psychiatric adverse events during β -blocker therapy. *Hypertension* 2021; 77(5): 1539-1548.



Neurologie

Migraine chez les femmes

La pathophysiologie de la migraine est complexe et il n'existe pas de consensus à ce sujet. L'influence des changements hormonaux sur les troubles féminins est tout aussi opaque. Cela vaut tout particulièrement pour les menstruations et la ménopause.

Chez les femmes, la migraine est trois fois plus fréquente que chez les hommes. Le pic d'incidence se situe pendant la phase fertile de la vie. Les symptômes de la migraine augmentent souvent au milieu de la vie, apparemment en relation avec les fluctuations hormonales de la transition ménopausique. Les jours avec des crises de migraine sont alors typiquement plus nombreux. Une neurologue de New York s'est penchée sur les corrélations jusqu'ici peu étudiées dans cette phase de la vie. L'expérience clinique indique qu'après un pic à la fin de la troisième décennie, la migraine s'atténue à l'approche de la ménopause. Parmi les deux principaux types de migraine – avec ou sans aura – c'est surtout la dernière forme qui est influencée par les changements hormonaux. En ce qui concerne les migraines des femmes en âge de procréer, on distingue également trois types de migraines en fonction de leur lien avec le cycle menstruel (migraines prémenstruelles) : les migraines purement menstruelles, c'est-à-dire les migraines influencées par les menstruations et les migraines indépendantes des menstruations. Chez 50 à 70% des patientes, on observe aussi bien des crises liées aux saignements que des crises sans lien avec ceux-ci.

Un déclencheur puissant

Les menstruations sont le deuxième déclencheur le plus fréquent des crises de migraine, après le stress. Il y a quelques décennies, des données expérimentales ont fourni des preuves que la chute des

œstrogènes à la fin de la phase lutéale déclenchait des migraines chez les femmes prédisposées. Ce lien n'a pas été vérifié davantage pendant longtemps. Une étude récente (SWAN) a abouti à la *Two-hit-Hypothesis*, selon laquelle les femmes ayant des antécédents de migraines connaissent une baisse particulièrement rapide du taux d'œstrogènes après le pic de la fin de la période lutéale et que ce schéma endocrinien entraîne une vulnérabilité neuroendocrinienne. Celle-ci favorise à son tour le déclenchement de crises de migraine par des facteurs connus comme le stress, les troubles du sommeil, certains aliments, l'alcool, etc. Il est évident que ce lien est complexe ; d'autres études sont nécessaires pour mieux le comprendre. Il existe probablement des mécanismes physiopathologiques qui diffèrent d'une femme à l'autre.

La migraine prémenstruelle dure généralement plusieurs heures, mais parfois

aussi plusieurs jours. Elle ne répond pas bien aux analgésiques. Une médication préemptive permet cependant aux femmes concernées de réduire la durée des crises.

Encore les œstrogènes

La migraine périménopausique semble être liée aux fluctuations hormonales périménopausiques. Les crises diminuent après l'arrivée de la ménopause naturelle, parallèlement à la baisse du taux d'œstrogènes. Cela ne s'applique toutefois pas à la ménopause induite par l'ablation des ovaires ; dans ces cas, les migraines s'intensifient chez 67% des femmes concernées. Cela a également été observé chez des femmes chez qui la ménopause a été induite par l'administration d'un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines. Des migraines chroniques sévères ont été améliorées dans certains cas par une ovariectomie chirurgicale, mais l'utilité de cette mesure drastique n'est pas fondée sur des preuves.

Thérapie établie

Le traitement de la migraine périménopausique est identique à celui des autres formes de migraine. Parmi les options non pharmacologiques figurent un mode de vie sain et des mesures telles que l'entraînement à la relaxation ou le biofeedback. Les AINS, éventuellement associés à des antiémétiques, constituent la pierre angulaire du traitement médicamenteux en phase aiguë. Les triptans peuvent également servir de traitement de première ligne, à condition que la patiente ne présente pas de risques cardiovasculaires accrus. Les antiépileptiques (topiramate, valproate), les bêtabloquants et les antidépresseurs tricycliques (p. ex. amitriptyline), entre autres, conviennent à la prophylaxie continue. Les anticorps monoclonaux *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP) semblent être un prophylactique prometteur. (réd)

Source | Pavlovic JM, et al.: The impact of midlife on migraine on women: summary of current views. *Women's Midlife Health* 2020; 6: 11.



AJOVY®

(Frémanezumab)
Solution injectable 225 mg



A LIFE IN MOTION BEGINS WITH LESS MIGRAINE™

L'anticorps de CGRP pour la prophylaxie **spécifique** de la migraine¹

- Schéma posologique flexible: **1x par mois** ou **4x par an**¹
- Comme stylo prérempli ou seringue préremplie¹
- Agit rapidement¹ et durablement²
- Profil de tolérance similaire à celui du placebo³⁻⁵

teva

Vous trouverez des informations sur le remboursement par les caisses maladie (limitatio) sous www.spezialtaetenliste.ch

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide

1. Information professionnelle d'AJOVY®, www.swissmedicinof.ch. **2.** Goadsby PJ et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology* 2020; 95:e2487-2499. **3.** Silberstein SD et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2113-2122. **4.** Dodick DW et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(19): 1999-2008. **5.** Ferrari MD et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394:1030-40.

AJOVY®

C: 1 seringue préremplie contient 225mg de frémanezumab dans 1.5ml de solution (150mg/ml). 1 stylo prérempli contient 225mg de frémanezumab dans 1.5ml de solution (150mg/ml).
I: Traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte, en cas d'indication. **P:** 225mg une fois par mois ou 675mg tous les trois mois. Instructions posologiques particulières, voir l'information professionnelle. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **PC:** Réactions d'hypersensibilité, telles que rash, prurit, urticaire et gonflements, syndrome de Stevens-Johnson, affections cardiovasculaires graves. Enfants et adolescents de moins de 18 ans. Le stylo prérempli contient 0.025mg de sodium pour 1.5ml. **G/A:** Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Envisager une utilisation pendant l'allaitement uniquement en cas de besoin clinique. **EI:** Très fréquents: douleurs, induration, érythème. Fréquents: prurit. **IA:** N'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Aucune étude clinique n'a été réalisée. **Liste:** B. Pour des informations complémentaires sur le médicament consulter www.swissmedicinof.ch [242]



Formation continue certifiée

Avec MédMag, vous obtenez des crédits de formation continue spécifique de la Société Suisse de Médecine Interne Générale (SSMIG). Il suffit de se connecter à www.mededition.ch, de répondre aux questions à choix multiples suivantes et de soumettre les réponses.

MM 1-2022, Date limite de participation le 21 avril 2022

Questions à choix multiples
à www.mededition.ch/web/dyke



GYNÉCOLOGIE p.30

1 Les comorbidités fréquentes du syndrome des ovaires polykystiques sont

- A l'intolérance au glucose et le diabète.
- B l'hypotension et l'intolérance au glucose.
- C le diabète et l'hypoandrogénie.
- D l'insuffisance pondérale et l'hypertension.
- E la tolérance au glucose et la dyslipidémie.

2 Les inhibiteurs du SGLT-2

- A n'agissent pas en cas de résistance à l'insuline.
- B diminuent la fonction des cellules bêta.
- C n'influencent pas la tension artérielle.
- D améliorent les taux d'acide urique.
- E favorisent la prise de poids.

NEUROLOGIE p.31

3 Le principal symptôme de la thrombose veineuse dure-mérienne est

- A le trouble du rythme cardiaque
- B la dégradation de l'acuité visuelle
- C la parésie du nerf abducens
- D la céphalée
- E le hoquet

4 Les convulsions après une thrombose intracrânienne

- A sont toujours généralisées.
- B se produisent chez environ un tiers des patient·e·s.
- C sont en général peu prononcées.
- D ne se terminent jamais par un état épileptique.
- E présentent toujours une aura.

5 Le risque de thrombose des veines cérébrales n'est pas accru en cas

- A d'intoxication à l'héparine
- B de vaccin contre le coronavirus
- C d'adénocarcinome
- D de grossesse
- E de traumatisme crânien

INFECTIOLOGIE p.32

6 Le COVID long est

- A souvent associé à des céphalées.
- B observé uniquement en cas d'évolution aiguë sévère.
- C une conséquence de l'atteinte pulmonaire.
- D généralement terminé après quatre semaines.
- E un signe certain d'un syndrome de tachycardie orthostatique posturale.

7 Le risque de COVID long est accru:

- A pour le sexe masculin.
- B en cas d'obésité.
- C en cas d'asthme.
- D en cas de diabète.
- E en cas d'immunosuppression.

GASTROENTÉROLOGIE p.34

8 En cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

- A l'acide acétylsalicylique est le premier choix thérapeutique.
- B les corticoïdes sont contraindiqués.
- C l'immunomodulation est pertinente.
- D les médicaments biologiques sont souvent très efficaces.
- E la charge génétique ne joue guère de rôle.

9 Les patient·e·s qui souffrent de MICI

- A ont une flore intestinale normale.
- B pourraient bénéficier d'une transplantation fécale.
- C présentent une augmentation des IgA dans l'intestin.
- D présentent une augmentation des IgE dans l'intestin.
- E sont traité·e·s par déplétion des cellules B.

PSYCHIATRIE p.34

10 Le dépistage d'une dépression

- A est généralement recommandé.
- B est réalisé partout.
- C est d'une utilité discutable.
- D est très efficace avec un questionnaire.
- E permet un diagnostic immédiat.

11 Ce n'est pas/ne sont pas un/des facteur(s) de risque pour une dépression

- A une anamnèse familiale positive.
- B l'utilisation de substances addictives.
- C l'insomnie.
- D les pensées négatives.
- E l'euphorie et l'hyperactivité.

CARDIOLOGIE p.35

12 La prise de bêtabloquants augmente significativement le risque

- A de dépression.
- B d'interruptions de traitement dues à la dépression.
- C de dépressions et d'interruptions de traitement dues à la dépression
- D de dépressions, d'interruptions de traitement dues à la dépression et de troubles anxieux.
- E Aucune de ces propositions n'est correcte.

13 Quel effet secondaire est plutôt rare sous bêtabloquants ?

- A les troubles anxieux
- B la dépression
- C la fatigue
- D les troubles du sommeil
- E tous étaient pareillement rares.

NEUROLOGIE p.36

14 Qu'est-ce qui s'applique à la migraine ?

- A Les hommes sont trois fois plus touchés que les femmes.
- B Chez les femmes, elle est toujours en corrélation avec les règles.
- C Elle ne dure jamais plus de 20 minutes.
- D Elle est relativement rare après la ménopause naturelle.
- E D'un point de vue thérapeutique, les changements de mode de vie ne sont pas pertinents.

15 Que prescrit-on contre la migraine ?

- A des opioïdes
- B des inhibiteurs du TNF
- C des inhibiteurs de la cholinestérase
- D des AINS
- E les antiépileptiques sont contraindiqués.

Vous trouverez ici les instructions pour remplir le questionnaire en ligne.

PDF avec les instructions sur www.mededition.ch/web/sofnb



1 Crédit MIG

Attention:

Une seule des cinq propositions est correcte. Les réponses incorrectes rapportent des points négatifs. Pour obtenir un crédit MIG, il faut minimum 60 % de réponses correctes. Vous recevrez le certificat par courriel.

www.mededition.ch

MédMag est aussi disponible **en ligne**

Sur mededition.ch, vous trouverez des articles avec une formation continue certifiée, un calendrier complet des congrès et toutes les interviews et articles spécialisés de MédMag. Et beaucoup plus encore.

● Nous publions régulièrement en ligne de nouveaux articles de nos magazines. MédMag n'est en effet que l'un des six magazines médicaux de la maison d'édition medEdition. Dans ce cadre, nous nous concentrons sur les éléments clés des publications, à savoir les interviews et les articles spécialisés. Les autres rubriques du magazine sont publiées sous format PDF dans chaque numéro. Vous pouvez également consulter notre offre d'articles « online only », publiés exclusivement sur le site Internet.

Formation continue

Les éditions imprimées du MédMag vous permettent d'obtenir des crédits de formation continue essentielle de la Société Suisse de Médecine Interne Générale (SSMIG). Les articles de formation continue et les questionnaires correspondants se trouvent dans les éditions imprimées de MédMag, mais le questionnaire doit être rempli et soumis en ligne.

Calendrier des congrès

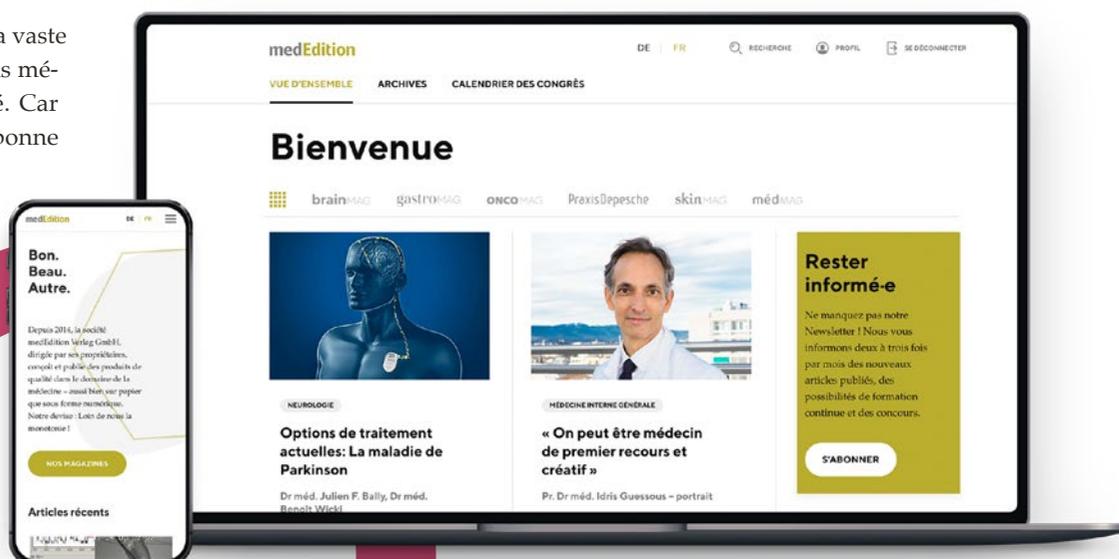
Quiconque souhaite s'informer sur la vaste offre de congrès et de manifestations médicales en Suisse est très vite irrité. Car il n'existe tout simplement pas de bonne

vue d'ensemble des congrès en ligne! Nous nous faisons un plaisir de combler cette lacune. Sur notre site Internet, vous trouverez un calendrier des congrès toujours actualisé avec des formations continues nationales et internationales dans les spécialités les plus importantes. Et si vous organisez vous-même une formation continue, vous pouvez nous communiquer les détails sur info@mededition.ch et nous l'inscrivons avec plaisir dans le calendrier des congrès.

Swiss-Rx-Login

Conformément aux dispositions de la loi suisse sur les produits thérapeutiques et l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments, notre site Internet est protégé par un mot de passe. Mais votre login Swiss-Rx, vous permet de vous inscrire en dix secondes. Nous sommes heureux de vous compter parmi nos lecteurs en ligne! ○

(réd)



Dre méd. Céline Fischer Fumeaux, Médecin adjointe au Service de néonatalogie, Responsable de la banque de lait du Centre hospitalier universitaire vaudois



En conversation avec Dre méd. Céline Fischer Fumeaux

« Soigner nos enfants, c'est soigner notre avenir »

Début 2022 voit l'ouverture de la première banque de lait maternel en Suisse romande sur un modèle novateur en Suisse. Dre Céline Fischer Fumeaux, responsable de ce projet, nous en parle, mais pas seulement: elle nous livre aussi sa passion pour son métier, sa famille et le mouvement sous toutes ses formes.

Interview | Mila de Bie

● **MédMag : Dre Fischer, vous êtes responsable de la création et la gestion de la première banque de lait en Suisse romande qui voit le jour au début de 2022. Quand et comment est né ce projet ?**

Céline Fischer Fumeaux : Je voudrais tout d'abord insister sur le fait que je ne fais pas cela toute seule. Il s'agit d'un projet de grande envergure qui réunit plus d'une cinquantaine de personnes de disciplines très différentes au sein du CHUV et de Transfusion Interrégionale CRS (TIR), et qui bénéficie aussi du soutien du Département de la santé et de l'action sociale de l'État de Vaud.

« Je souhaiterais pouvoir poursuivre des collaborations à l'étranger. »

Ce projet a germé depuis plusieurs années: le lait maternel présente de nombreux avantages pour un nouveau-né par rapport au lait artificiel. Les nutriments et les facteurs bioactifs qu'il contient sont particulièrement adaptés aux besoins des nourrissons, et pour certains nouveau-nés prématurés ou malades. Il représente un traitement de référence car il apporte une protection supplémentaire et permet de réduire le risque de certaines complications liées à la prématurité. Mais allaiter un nouveau-né, surtout lorsqu'il est hospitalisé, peut s'avérer difficile et il existe des situations où la mère ne peut pas ou ne souhaite pas allaiter son bébé. Pour ces nouveau-nés à risques, lorsque le lait de leur propre mère n'est pas disponible, les études montrent que la meilleure alternative est le lait de donneuses, c'est-à-dire de femmes qui ne sont pas leur mère biologique. Parallèlement, ces dernières années, on a vu des mères qui avaient trop de lait, le proposer sur les réseaux sociaux. L'intention est honorable mais il est cependant difficile dans ces cas de garantir les conditions d'hygiène et de sécurité nécessaires. Une banque de lait peut donc répondre non seulement aux besoins des nouveau-nés à risques, et soulager leurs mères en cas de manque de lait, mais aussi à des femmes qui ont un excédent de lait et qui, plutôt que de le jeter, souhaitent en faire bénéficier d'autres enfants.

Comment avez-vous développé ce nouveau concept ?

Ce qui est nouveau dans ce projet, c'est principalement l'association d'une banque de lait avec une banque de sang, qui est un modèle synergique et sécuritaire qui existe dans certains pays mais pas encore en Suisse.

Avant de pouvoir créer un lactarium, il était nécessaire de renforcer le soutien pour les mères souhai-

tant allaiter leurs enfants hospitalisés en néonatalogie. Nous avons donc créé en 2016 une unité de soutien à l'allaitement qui a permis d'améliorer les taux d'allaitement au sein du service et d'estimer les besoins complémentaires en lait de donneuses.

Après la pérennisation de cette unité en 2019, nous avons pu nous consacrer pleinement au projet de création d'un lactarium, avec le soutien des directions du Département femme-mère-enfant et du CHUV. Nous avons commencé par nous informer sur les banques de lait maternel qui existaient déjà en Suisse, dont la plus importante se trouve à Bâle, et nous avons aussi visité des lactariums à l'étranger, par exemple en France, au Canada, en Espagne. J'avais aussi eu l'occasion de me former quelques années plus tôt dans le domaine de la nutrition périnatale à Lyon, qui possède l'un des plus grands lactariums de France.

Nous avons dû construire chaque étape du projet depuis le point zéro. Ainsi par exemple, en Suisse, il n'existe pas de cadre juridique en ce qui concerne le lait maternel: est-ce un aliment ou un médicament? Il n'y a pas de modèle financier non plus. Chaque étape du processus a donc fait l'objet de réflexions et de procédures définies sur la base des connaissances scientifiques et des recommandations internationales et nationales, ainsi que des différentes prises de référence, adaptées aux besoins de notre centre. Parallèlement, nous avons aussi dû rénover notre centre de nutrition infantile pour répondre aux besoins du futur lactarium, et TIR CRS a également effectué des aménagements et travaux dans leurs locaux.

Qu'est-ce qui rend ce concept unique ?

Jusqu'à présent, il existait huit banques de lait en Suisse alémanique et à Coire, avec une grande disparité quant au nombre de donneuses et, par conséquent, au volume de lait disponible. Elles sont en outre toutes gérées par des hôpitaux. Notre collaboration avec TIR CRS est un projet innovant dans lequel les deux partenaires apportent leurs expertises respectives. L'idée d'un tel partenariat est venue du Pr. Jean-François Tolsa, Chef du Département femme-mère-enfant, qui a discuté avec le Pr. Jean-Daniel Tissot, Vice-président du Conseil d'administration de Transfusion Interrégionale CRS et Doyen de la Faculté de Biologie et Médecine du CHUV. Dès les premiers contacts avec TIR, les échanges ont été fructueux et l'intérêt réciproque. TIR apporte son expertise en ce qui concerne la qualité et la sécurité de la collecte, du traitement et du stockage des liquides biologiques. Le lait maternel est collecté, puis transporté, pasteurisé, analysé microbiologiquement à différentes étapes et stocké par TIR dans des locaux aménagés à cet effet au Biopôle d'Epalinges. →



Humani'trail des Diablerets en septembre 2021



Vilars,
février 2021

Le Service de néonatalogie et le Centre de nutrition infantile du CHUV ont la responsabilité du recrutement des donneuses, de leur sélection et de leur suivi, ainsi que de l'administration du lait aux patients receveurs. Nous avons également mis en place un système de coordination entre les deux institutions pour ajuster la disponibilité du lait de donneuses aux besoins des patients. Il est important de noter que, comme le don de sang, les dons de lait font appel à la générosité et à la solidarité : ils ne sont pas rémunérés.

Est-ce qu'il y a un risque de transmission du coronavirus dans le lait maternel ?

Non, nous avons maintenant suffisamment de recul pour dire que le SARS-CoV-2 ne passe pas dans le lait maternel sous forme active. Par ailleurs, comme pour la plupart des agents infectieux, le processus de pasteurisation le détruirait le cas échéant. En revanche, on sait que les anticorps de la femme qui allaite, si elle est immunisée (guérie ou vaccinée), qu'elle soit la mère biologique de l'enfant ou non, sont transmis dans le lait et apportent donc une protection supplémentaire à l'enfant.

Quand avez-vous décidé de devenir médecin ? Est-ce une tradition familiale ?

Ce n'est pas du tout une tradition familiale, dans ma famille on est plutôt littéraire. Ce n'était pas non plus une évidence dès l'enfance, et je n'affirmerai pas que « j'ai toujours voulu être médecin », même si je l'envieais déjà très tôt. J'ai considéré d'autres professions, mais c'est la voie qui s'est imposée progressivement, parce qu'elle réunit des enjeux scientifiques et humains passionnants, et offre une chance d'aider, soigner ou soulager.

Comment avez-vous choisi la pédiatrie ?

Le choix de la pédiatrie s'est fait pendant les études, lorsque l'on effectue des stages dans les différents services : mon stage en néonatalogie m'a tout de suite donné envie d'y revenir. Par la suite, lors de ma for-

mation, j'ai continué de découvrir et d'apprécier cette discipline, tant pour ses aspects techniques que pour le travail en équipe et avec les familles. J'ai eu aussi la chance de rencontrer plusieurs « mentors », comme le Pr. Adrien Moessinger, décédé malheureusement il y a moins d'une année, le Pr. Jean-François Tolsa, la Pr. Anita Truttmann au CHUV ou le Pr. Olivier Claris, à Lyon, qui m'ont transmis la curiosité et l'envie d'avancer dans ce domaine. C'est un choix que je n'ai pas regretté, et je recommencerais sans hésiter.

Qu'est-ce qui vous plaît dans votre travail et dans votre spécialité ?

Je trouve que c'est une profession vraiment passionnante avec de nombreuses facettes, à la fois techniques et humaines. Cela fait vingt ans que je pratique ce métier et j'ai l'impression que je ne fais jamais deux jours de suite la même chose. Il y a d'un côté la clinique et les patient·e·s où chaque cas est différent. Il faut gérer non seulement le côté purement médical d'un nouveau-né prématuré ou malade mais aussi s'occuper des parents qui sont souvent en situation de stress et de détresse et qui ont un rôle essentiel à jouer. Il y a aussi la recherche qui est passionnante et les différents projets comme celui de la banque de lait maternel, qui ouvrent des perspectives différentes. Et il ne faut pas oublier l'enseignement, car travailler avec de jeunes étudiants ou médecins en formation et leur transmettre à la fois certaines connaissances et surtout l'envie d'en savoir plus est très stimulant. On ne se lasse pas et je considère que c'est un privilège de pouvoir travailler sans jamais s'ennuyer. Mais il ne faut pas non plus se leurrer, il y a bien entendu, d'importantes responsabilités, et des moments de doute, de pression, de fatigue. J'encouragerais toutes les internes et tous les internes en médecine à réflé-

chir d'emblée à la manière de concilier leur vie professionnelle, familiale et sociale. Et surtout à ne jamais renoncer aux aspects personnels. Il faut cependant être conscient que, malgré les améliorations des conditions de travail pour les jeunes générations et leur vision différente et progressiste, cette profession est trop prenante et exigeante pour épargner complètement les autres domaines de nos vies.

Nombreux sont les jeunes gens qui commencent à étudier la médecine sans réaliser tout ce que ce métier implique. Que leur diriez-vous ?

Je leur dirais : si ce métier vous plaît, foncez ! Mais soyez conscients que cela demande un grand investissement personnel. Lorsque l'on parle de spécialités médicales, elles ont toutes leurs différences et leurs spécificités. Si vous êtes en consultation dans votre propre cabinet, ce n'est pas la même chose que si vous travaillez aux soins intensifs dans un hôpital, et chacun doit identifier la spécialité et le cadre répondant à ses propres qualités et objectifs. Comme dans tous les métiers, il faut trouver sa propre voie pour pouvoir évoluer.

Est-ce que la pandémie de COVID-19 et les semi-confinements ont impacté votre travail ?

Oui, même si nous avons été moins directement exposés qu'aux urgences ou dans les services pour adultes. Des membres de notre équipe ont été appelés en renfort dans d'autres services durant le premier confinement, et l'absentéisme lié à la maladie ou aux quarantaines reste important encore actuellement. Ce qui nous préoccupe également, c'est l'impact pour les parents et familles qui rencontrent des diffi-

cultés accrues dans ce contexte durant l'hospitalisation de leurs enfants.

Par ailleurs, les modifications de nos habitudes imposées par cette crise soulèvent plusieurs interrogations, surtout pour les jeunes enfants. Une équipe de spécialistes du développement de notre centre a par exemple étudié récemment les effets du port du masque sur la reconnaissance des émotions chez les enfants en âge scolaire, confirmant leur bonne capacité d'adaptation ; d'autres recherches devront évaluer ces effets aussi chez les plus jeunes enfants, et notamment les nouveau-nés hospitalisés pour qui les visages masqués des soignant-e-s et de leurs parents constituent les premières et seules images des visages pendant un certain temps. Pour nous aussi, comme adultes, il est quelque peu déconcertant de ne plus connaître les visages de personnes avec qui nous travaillons, et nous devons aussi nous y adapter. Les internes qui passent successivement six mois dans notre service ont par exemple eu l'idée d'afficher leurs photos sur un tableau pour que nous sachions à quoi ils ressemblent sous leurs masques. Qui aurait imaginé cela il y a deux ans ?

Quel serait votre objectif professionnel à long terme ?

Je suis heureuse dans ce que je fais actuellement, et il y a suffisamment de projets et de défis à relever pour ces prochaines années. Je souhaiterais également pouvoir poursuivre des collaborations à l'étranger, aussi avec des pays moins favorisés. J'ai eu plusieurs occasions dans ma carrière de travailler dans des pays à moindre revenus, comme le Sénégal où je suis restée six mois. Dans ce type de mission, vous découvrez



Équipes du Centre de Nutrition Infantile (CNI) et de l'Unité de soutien à l'allaitement maternel en néonatalogie du CHUV, novembre 2021

une dimension complètement différente de la médecine, et c'est bien entendu très enrichissant aussi sur le plan personnel et culturel. J'aime beaucoup voyager et je n'ai pas renoncé à renouveler ce type d'expérience.

« Je fais ce métier depuis vingt ans, il n'y a pas deux jours qui se ressemblent. »

J'ai d'ailleurs une anecdote à ce propos : je travaillais dans un petit hôpital très délocalisé, dans le Sahel, il y avait souvent des problèmes techniques, des pannes d'électricité. La première fois où le générateur est tombé en panne après mon arrivée, c'était pendant la nuit. Le personnel de garde s'est empressé d'essayer de réparer la machine, mais il n'y avait personne pour s'occuper des patient·e·s qui étaient sous oxygène et qu'il aurait fallu rebrancher pour leur survie. A partir de là, j'ai dormi la lumière allumée : dès qu'elle s'éteignait, je savais qu'il y avait une panne et qu'il fallait s'occuper en priorité de ces patients-là.

Vous avez effectué plusieurs séjours professionnels à l'étranger : quelles langues parlez-vous ?

Principalement le français et l'anglais. Mon allemand reste malheureusement assez « scolaire », et le latin et le grec ancien ne sont plus que des vestiges. Lorsque

j'étais au Sénégal, j'avais également appris un peu de pulaar. Mais mes connaissances étaient très spécifiques : je savais mieux me débrouiller en consultation qu'au marché.

Avec le métier prenant que vous avez, comment décompressez-vous ?

Ce que je préfère par-dessus tout, c'est passer du temps avec mes enfants, ma famille ou des amis. La cuisine, au-delà du minimum nécessaire – et ceci avec un succès tout relatif – n'est pas mon point fort, le bricolage non plus et ne parlons même pas du tricot (elle rit). Mais j'aime marcher, faire du vélo, courir, nager dans le lac, même en hiver. Et en cette saison, j'adore tout ce que l'on peut faire aussi en montagne dans la neige : skier, faire des randonnées en raquettes ou simplement de la luge. Sinon, j'aime aussi les spectacles et la lecture, mais je peine à trouver le temps suffisant pour lire tout ce que je voudrais : j'ai une douzaine de livres qui attendent toujours sur ma table de chevet. Actuellement, je suis en train de lire un recueil de nouvelles d'Alice Rivaz « Sans alcool ».

Avez-vous une devise ou une pensée qui vous accompagne au jour le jour ?

Je n'ai pas de devise unique, mais il y a une phrase d'Albert Camus que j'aime particulièrement : « La vraie générosité envers l'avenir consiste à tout donner au présent. » Cette phrase s'applique à chaque instant de notre vie et encore plus en néonatalogie : soigner nos enfants, c'est soigner notre avenir. ○



11 FACTS ABOUT ...

Céline Fischer Fumeaux

- 1 sa ville préférée en Suisse (après Lausanne) est Bâle.
- 2 déteste l'arrogance.
- 3 pour s'éclaircir les idées, elle pratique la respiration consciente.
- 4 a deux enfants : une fille et un garçon.
- 5 sur une île déserte, elle emmènerait un couteau suisse.
- 6 les sushis sont son plat favori.
- 7 offre souvent des livres.
- 8 ses séries préférées sont « Stateless » et « En thérapie ».
- 9 aimerait emmener sa fille à un concert de Suzanne, une chanteuse française.
- 10 « Zora la rousse » est son héroïne d'enfance préférée.
- 11 ne peut pas résister aux amandes grillées salées.



IBDnet Nurse Webinars

Nouvelle formation continue pour les auxiliaires médicaux et le personnel soignant MICI en hôpital et en cabinets privés .

MODULE 1

10 MARS 2022

16.30–17.30

MODULE 2

9 JUIN 2022

INFO.IBDNET@GMAIL.COM

MODULE 3

8 SEPT 2022

WWW.IBDNET.CH

S'inscrire ici



La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Méthodes thérapeutiques de la MTEV

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est un des facteurs de risque de morbidité et mortalité cardiovasculaires. Pour le traitement des MTEV, il existe différentes approches thérapeutiques, adaptées à chaque cas. L'objectif de cet article est de résumer les nouveautés dans le traitement de la MTEV, y compris l'impact que peut avoir une infection au COVID-19 sur l'évolution de la maladie.

Auteurs | Dr méd. Adriano Alatri, Dr méd. Sanjiv Keller, Dr méd. Samuel Staubli

Correspondance:

Dr méd. Adriano Alatri, MERc

Médecin Adjoint
Service d'Angiologie,
Département Cœur et Vaisseaux
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois (CHUV)
Ch. de Mont-Paisible 18
CH-1011 Lausanne
adriano.alatri@chuv.ch



Dr méd. Sanjiv Keller

Médecin assistant
Service d'Angiologie,
Département Cœur et Vaisseaux
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois (CHUV)
Ch. de Mont-Paisible 18
CH-1011 Lausanne
sanjiv.keller@chuv.ch



Dr méd. Samuel Staubli

Médecin assistant
Service d'Angiologie,
Département Cœur et Vaisseaux
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois (CHUV)
Ch. de Mont-Paisible 18
CH-1011 Lausanne
samuel.staubli@chuv.ch



● La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qui comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde et représente la troisième maladie vasculaire la plus fréquente après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Son incidence dans la population générale est de 1-2 cas pour 1000 personnes, ce qui correspond à environ 10 millions de cas par an, avec une mortalité en Europe d'environ 500 000 cas/an^{1,2}.

Les symptômes classiques d'une TVP (douleur, œdème, rougeur) ou d'une EP (douleur thoracique, dyspnée, tachycardie) sont très aspécifiques et pour cette raison la suspicion clinique de MTEV doit toujours être confirmée par un test objectif. Le duplex veineux et l'angio-CT thoracique sont les tests de choix pour confirmer une TVP et une EP, respectivement^{3,4}.

Facteurs de risque

Les facteurs de risques de MTEV peuvent être répartis en trois groupes [ENCADRÉ 1]: les facteurs forts (asso-

ciés à un risque d'événements thromboemboliques ≥ 10 fois), les modérés (risque de 2-9 fois) et les faibles (risque < 2 fois). Ces facteurs de risques peuvent être transitoires ou permanents. Rappelons que dans 20-40% des cas, aucun facteur de risque n'est identifié. Cette catégorisation est importante pour déterminer le risque de récurrence et la prise en charge thérapeutique au long cours^{3,4}.

Infection à Covid-19: L'infection par le SARS-CoV-2 (COVID-19) représente un facteur de risque émergent. Sur le plan physiopathologique, chez les patient·e·s avec COVID-19, nous retrouvons les trois éléments de la triade de Virchow (coagulopathie associée au COVID-19; endothélite; stase veineuse sur alitement et ventilation à pression positive) ce qui explique une incidence élevée d'événements thromboemboliques veineux et artériels, souvent malgré une anticoagulation prophylactique⁵. Une méta-analyse récente qui a évalué 48 études observationnelles et 18 093 patient·e·s, a montré une incidence globale de MTEV chez les patient·e·s COVID-19 hospitalisé·e·s de 17,0%, dont 7,1% chez les patient·e·s

[ENCADRÉ 1] Facteurs de risque pour MTEV

FACTEURS DE RISQUES FORTS (risque > 10 fois)	
Permanents	Transitoires
- Cancer actif / chimiothérapie	- Chirurgie (orthopédique, neurologique) ou traumatisme
- Syndrome des anticorps antiphospholipides	- Hospitalisation récente (< 3 mois)
- Antécédents familiaux de MTEV	
FACTEURS DE RISQUES MODÉRÉS (risque 2-9 fois)	
Permanents	Transitoires
- Maladie inflammatoire ou auto-immune	- Grossesse ou postpartum
- AVC avec hémiparésie / hémiplégie résiduelle	- Cathéter veineux
- Contraception orale / thérapie hormonale (fertilisation in vitro)	- Infections
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire	- Thrombose veineuse superficielle (< 3 cm de la jonction saphéno-fémorale ou saphéno-poplitée et > 5 cm de long)
FACTEURS DE RISQUES FAIBLES (risque < 2 fois)	
Permanents	Transitoires
- Âge	- Immobilisation relative (3 jours) / station assise prolongée (voyage > 6h)
- Obésité	
- Varices	

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; AVC : accident vasculaire cérébral

hospitalisé-e-s en médecine interne et 27,9% chez les hospitalisé-e-s aux soins intensifs⁶. A noter que parmi les cas de COVID-19, on retrouve une proportion très élevée d'EP sous-segmentaires, qui sont en réalité des microthromboses *in situ* (vraisemblablement d'origine inflammatoire) plutôt que des embolies, selon des études sur des autopsies⁷. L'infection à COVID-19 doit donc être considérée comme un facteur de risque intermédiaire à élevé de MTEV. Une anticoagulation prophylactique chez les patient-e-s avec COVID-19 et hospitalisé-e-s est donc préconisée. Le dosage de l'anticoagulation à adopter dans ce contexte (COVID-19 et hospitalisation) est en cours d'évaluation à travers plusieurs études cliniques randomisées : à savoir dose prophylactique standard, intermédiaire ou thérapeutique. Les résultats disponibles jusqu'à présent n'ont donné d'avantage clair à aucune des stratégies⁸. C'est pourquoi, les recommandations les plus récentes préconisent une anticoagulation prophylactique à dose standard⁹.

L'introduction d'aspirine n'est pas recommandée car ce traitement augmente le risque hémorragique et n'améliore pas le pronostic des patient-e-s⁹.

Concernant les patient-e-s avec COVID-19 en ambulatoire, il n'est actuellement pas recommandé d'introduire une prophylaxie antithrombotique systématique. Elle doit cependant être considérée lors de facteurs de risque additionnels tels que des antécédents de MTEV, une chirurgie

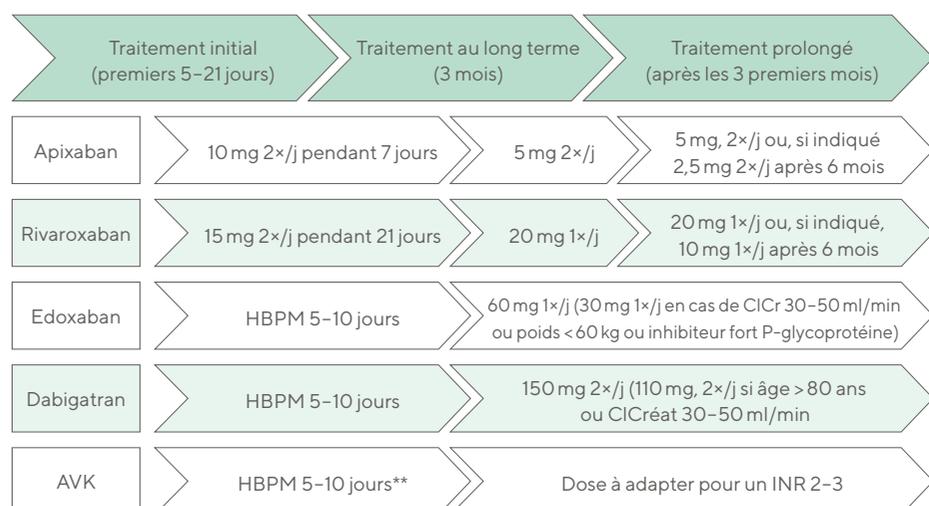
récente ou traumatisme/immobilisation, une obésité.

Traitement anticoagulant chez les patient-e-s sans cancer

L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la MTEV. Le but du traitement est de réduire le risque d'extension de la thrombose ou de l'embolie, de mortalité précoce, de récurrence thromboembolique, ainsi que le risque de développer des complications au long cours notamment un syndrome post-thrombotique (les signes et/ou symptômes veineux persistants après une TVP des membres inférieurs) et une hypertension pulmonaire.

Le traitement se compose de trois phases [ENCADRÉ 2] : initiale (correspondant aux premiers 5-21 jours après le diagnostic) ; au long terme (les premiers trois mois) et traitement prolongé au-delà des premiers trois mois. Tous les patient-e-s avec un épisode aigu de MTEV doivent bénéficier d'une anticoagulation thérapeutique pendant au moins trois mois. Une prolongation de l'anticoagulation au-delà de cette période doit être considérée sur la base du risque de récurrence thromboembolique du patient (voir chapitre durée optimale de l'anticoagulation). →

[ENCADRÉ 2] Traitements anticoagulants disponibles



AVK : antagonistes de la vitamine K ; ClCréat : Clairance créatinine ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; **Au moins 5 jours et jusqu'à 2 INR consécutifs > 2,0

Les anticoagulants oraux directs (ACOD), notamment rivaroxaban, apixaban, edoxaban (inhibiteurs du facteur Xa) et dabigatran (inhibiteur du facteur IIa), sont disponibles depuis plusieurs années. Dans les études cliniques de validation, les ACOD se sont révélés au moins aussi efficaces que le traitement par héparine et antagonistes de la vitamine K (AVK), avec un meilleur profil de sécurité (réduction du risque hémorragique notamment)^{3,4}. De plus, ils sont administrés par voie orale à dose fixe, sans nécessité de monitoring de laboratoire et avec moins d'interactions avec la nourriture ou d'autres médicaments pris en parallèle. C'est pourquoi, selon les dernières recommandations, ils doivent être utilisés en première intention^{3,4}. Seule exception, les patient-e-s atteint-e-s d'un syndrome des anticorps antiphospholipides sévère où les AVK restent encore le traitement de choix.

Traitement anticoagulant chez les patient-e-s avec cancer

Les patient-e-s avec cancer présentent un risque de MTEV 4 à 7 fois plus élevé qu'en l'absence de néoplasie. Le risque est variable selon le type et la localisation du cancer et son stade. De plus, la MTEV représente la deuxième cause de mortalité chez les patient-e-s oncologiques après le cancer lui-même et environ 60% des patient-e-s décèdent dans les douze mois après le diagnostic de MTEV. Enfin, dans les situations de MTEV et cancer, on observe un risque accru de récurrence thromboembolique (jusqu'à 20% dans les douze mois après l'arrêt de l'anticoagulation avec un taux de mortalité de 14,8%) ainsi qu'un risque accru d'hémorragie (incidence cumulée à douze mois de 12,4% avec un taux de mortalité de 8,9%)¹⁰.

En ce qui concerne le traitement anticoagulant, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), et en particulier la daltéparine, ont pendant longtemps été la molécule de choix pour le traitement de MTEV liée au cancer. Comparées aux AVK, les HBPM sont significativement plus efficaces (réduction du risque de récurrence d'environ 40%) avec le même profil de sécurité (risque hémorragique similaire)¹⁰. Plus récemment, quatre essais cliniques randomisés ont montré que

les ACOD sont une alternative aux HBPM tout aussi efficace¹¹⁻¹⁴.

L'edoxaban et le rivaroxaban, respectivement dans l'étude Hokusai-cancer¹¹ et dans l'étude Select-D¹², ont montré une efficacité similaire à la daltéparine mais au prix d'une augmentation significative des saignements majeurs (globalement *risk ratio* de 1,74; 95% CI 1,05-2,88), en particulier dans les cas de cancer gastro-intestinal ou génito-urinaire. Deux essais^{13,14} (dont le Caravaggio¹⁴ avec 1155 patient-e-s recruté-e-s est le plus important) ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'apixaban comparés à la daltéparine. L'apixaban a montré une efficacité similaire à la daltéparine, en termes de récurrence de MTEV à six mois (5,6% vs. 7,9% avec un *hazard ratio* (HR) de 0,63; 95% CI 0,37-1,07). De plus, et contrairement aux autres ACOD, pas de différence en ce qui concerne les saignements majeurs (HR 0,82; 95% CI 0,40-1,69) ou les saignements non majeurs mais cliniquement importants (HR 1,42; 95% CI 0,88-2,30)¹⁴.

En accord avec les dernières recommandations internationales, l'apixaban doit être considéré comme une alternative aux HBPM pour le traitement initial et à long terme chez les patient-e-s avec MTEV et

cancer hormis les sujets avec tumeur cérébrale, primaire ou métastatique, ou leucémie aiguë (ces situations n'ayant pas été évaluées dans les études)^{3,15,16}. L'edoxaban et le rivaroxaban doivent être considérés comme une alternative aux HBPM avec l'exclusion de patient-e-s avec cancer gastro-intestinal ou génito-urinaire ou avec risque hémorragique élevé (sujets avec thrombopénie, insuffisance rénale, chirurgie ou hémorragie récente et traitement antiagrégant concomitant)^{3,15,16}. Dans tous les cas, il est indispensable de faire attention aux possibles interactions médicamenteuses entre les ACOD et le traitement anticancéreux.

Les HBPM restent préférables aux ACOD chez les patient-e-s atteint-e-s de cancer présentant des situations cliniques instables: thrombopénie, nausées et vomissements, risque attendu d'interaction médicamenteuse avec le traitement oncologique et chez les personnes qui ont subi une intervention chirurgicale touchant le tractus gastro-intestinal supérieur (car l'absorption de tous les ACOD se fait dans l'estomac ou l'intestin grêle proximal)^{3,15,16}.

Pour résumer, la disponibilité des nouvelles molécules nous permet d'indi-

[ENCADRÉ 3] Risque de récurrence thromboembolique chez les patient-e-s avec thrombose veineuse profonde distale isolée (TVPDI)

Risque de récurrence	Facteurs de risque
Faible	<ul style="list-style-type: none"> - Plâtre, immobilisation, traumatisme, long voyage (à condition que la mobilisation soit complète) - Pendant un traitement hormonal contraceptif ou de substitution (à condition que le traitement soit arrêté)
Haut	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de MTEV - Sexe masculin - Âge > 50 ans - Cancer actif - TVPDI sans facteur favorisant (non provoquée) - Mobilisation réduite persistante - TVPDI touchant : la trifurcation poplitée et / ou > 1 veine du mollet ou thrombose bilatérale. - Présence d'une maladie prédisposante (p. ex. maladies inflammatoires de l'intestin) - Thrombophilie génétique connue - TVP des veines axiales (veines tibiales ou péronières)

MTEV : maladie thromboembolique veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde

[ENCADRÉ 4] Risque estimé de récurrence sur la base des facteurs qui ont provoqué l'épisode thromboembolique et stratégie thérapeutique proposée

Risque estimé de récurrence	Type de facteur de risque pour l'évènement index	Exemples	Stratégie thérapeutique proposée
Bas (<3% / année)	Majeur transitoire / réversible	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie avec anesthésie générale >30 min - Alitement durant une hospitalisation (mobilisation aux toilettes seulement) pour min. 3 jours en raison d'une affection aiguë ou une exacerbation d'une maladie chronique - Traumatisme avec fractures 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulation pendant 3 mois
Intermédiaire (3-8% / année)	Mineur transitoire / réversible	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie mineure avec anesthésie générale <30 min - Admission à l'hôpital pour <3 jours pour une maladie aiguë - Obésité - Traitement d'œstrogènes - Grossesse ou postpartum - Alitement hors de l'hôpital pour au moins 3 jours pour une maladie aiguë - Traumatisme d'un membre inférieur sans fractures avec mobilité réduite pour min. 3 jours - Vol de longue distance 	<ul style="list-style-type: none"> - Trois stratégies possibles : - Arrêt de l'anticoagulation - Anticoagulation au long cours à dose complète - Anticoagulation au long cours avec adaptation de la dose après les premiers 6 mois de traitement
	Facteur de risque persistant non oncologique	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie inflammatoire et maladies auto-immunes actives (le risque évolue selon l'activité et le traitement) 	
Variable	Premier épisode sans facteurs de risque identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de récurrence plus élevé : homme, TVP proximale, embolie pulmonaire concomitante, D-dimères élevés au moment de l'arrêt de l'anticoagulation, âge 	<ul style="list-style-type: none"> - Considérer une anticoagulation au long cours
Haut (>8% / année)	Facteur de risque majeur persistant	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'évènement thromboembolique en l'absence de facteur de risque majeur transitoire ou réversible - Cancer actif - Syndrome des anticorps antiphospholipides - Thrombophilie majeure héréditaire - Anamnèse familiale fortement positive 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulation thérapeutique au long cours si risque hémorragique bas - AVK pour le syndrome des anticorps antiphospholipides

TVP : thrombose veineuse profonde ; AVK : antagonistes de la vitamine K

visualiser le traitement anticoagulant dans les situations de MTEV liée au cancer, sur la base des caractéristiques du cancer, de son traitement ainsi que des caractéristiques et préférences du/de la patient·e^{3,15,16}.

Traitement anticoagulant de la TVP distale isolée des membres inférieurs :

La prise en charge de la TVP distale isolée, comprenant les thromboses infra-poplitées, reste encore débattue. Sur la base de facteurs de risque, les patient·e-s sont différencié·e-s en bas risque et haut risque de récurrence thromboembolique [ENCADRÉ 3]. L'étude CACTUS a montré qu'il est possible d'anticoaguler pour

une période plus courte que trois mois les patient·e-s à bas risque¹⁷. Dans ce contexte, la prise en charge devrait être personnalisée : alors que pour les patient·e-s à haut risque, la thérapie habituelle par anticoagulation thérapeutique pendant au moins trois mois reste recommandée. Pour les patient·e-s à bas risque, un traitement plus court par HBPM ou ACOD pendant six semaines peut être envisagé³.

Durée optimale de l'anticoagulation

Comme déjà mentionné, tou·te·s les patient·e-s avec MTEV doivent bénéficier d'une anticoagulation thérapeutique pendant trois mois au minimum. Après cette période, la décision d'arrêter

ou prolonger le traitement anticoagulant doit être le résultat d'une analyse qui tient compte du risque de récurrence thromboembolique mais également du risque hémorragique et des préférences du/de la patient·e. Sur la base des facteurs de risque à l'origine de l'évènement thromboembolique, les patient·e-s peuvent être stratifié·e-s selon leur risque de récurrence à douze mois en cas d'arrêt de l'anticoagulation [ENCADRÉ 4]^{3,4}. Le risque de récurrence est estimé faible s'il est <3%, intermédiaire (3-8%) et élevé (>8%). Pour rappel, un risque de récurrence <5% à douze mois et <15% à cinq ans est considéré comme acceptable¹⁸. Il est à noter que le risque de récurrence est plus

élevé pendant les douze premiers mois puis il baisse par la suite.

Le risque hémorragique doit également être considéré. Lors d'une anticoagulation thérapeutique au long cours, le risque annuel de saignement majeur est estimé à 3-4%¹⁹. Depuis plusieurs années, des scores pour estimer le risque hémorragique ont été proposés. Malheureusement, aucun de ces scores n'a montré une capacité de prédiction suffisante pour être recommandé dans la pratique clinique²⁰. Ces scores permettent cependant d'identifier des facteurs de risque, potentiellement modifiables: thérapie antiplaquettaire concomitante, insuffisance rénale ou hépatique chronique et anémie²⁰.

Après un épisode de MTEV, une anticoagulation thérapeutique pendant trois mois est suffisante si le risque de récurrence est faible (notamment, épisode secondaire à facteurs de risque majeurs et transitoires, par exemple chirurgie, [ENCADRÉ 4])^{3,4}. Par contre, dans toutes les situations où le risque de récurrence est élevé (et le risque de saignement est bas), une anticoagulation au long cours est préconisée^{3,4}. Cette approche doit également être considérée pour toutes les situations où aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence.

En ce qui concerne les patient·e·s avec MTEV dans un contexte oncologique, le traitement anticoagulant doit être poursuivi au moins trois à six mois et habituellement, tant que le cancer est considéré actif (cancer diagnostiqué < 6 mois, cancer métastatique, sous traitement par chimio- ou radiothérapie) et jusqu'à six mois après que le cancer est considéré en rémission^{15,16}.

Enfin, pour toutes les situations où le risque de récurrence est intermédiaire (3-8%), une stratégie thérapeutique alternative est possible. Deux essais cliniques ont montré qu'après six mois de traitement à dose complète, une réduction de la dose d'anticoagulant est possible, en gardant la même efficacité mais avec une baisse du risque hémorragique^{21,22}. Précisons que dans ces deux études, ont été exclu·e·s

les patient·e·s avec une indication à une anticoagulation thérapeutique au long cours, comme cela pourrait être le cas lors de multiples épisodes de MTEV non provoqués. Les deux molécules testées sont l'apixaban 2.5 mg, 2x/jour et le rivaroxaban 10 mg/j, respectivement dans l'étude *Amplify extension*²¹ et dans l'étude *Einstein choice*²².

Nous rappelons que l'indication à la poursuite du traitement anticoagulant doit être réévaluée périodiquement^{3,4}.

Traitements additionnels pour la TVP des membres inférieurs

Thrombolyse en phase aiguë: Le rationnel pour l'utilisation de la thrombolyse chez les patient·e·s avec TVP est qu'une résolution précoce de la thrombose pourrait empêcher le développement du syndrome post-thrombotique. Toutefois, le rôle de la thrombolyse a été considérablement réduit après la publication des études ATTRACT²³ et CAVA trial²⁴. Dans ces deux études cliniques, qui ont recruté 692 patient·e·s et 152 patient·e·s avec TVP proximale aiguë, respectivement, l'ajout d'une thrombolyse par cathéter, à l'anticoagulation, n'a pas réduit le risque de syndrome post-thrombotique, mais a cependant accru le risque de saignement majeur. La thrombolyse doit donc être réservée à des cas sélectionnés (p. ex. risque vital pour le membre à la suite d'une TVP avec phlegmasie)³.

Compression élastique: L'utilisation d'une compression élastique immédiate (<24 heures du diagnostic d'une thrombose veineuse aux membres inférieurs) associée à une mobilisation précoce, aide à diminuer de manière significative les symptômes d'une TVP proximale aiguë (œdème, douleur, hyperpigmentation, induration, dilatation veineuse)^{3,25}. De plus, la compression immédiate a été associée à une diminution de la thrombose résiduelle et permet donc également de réduire le risque de développer un syndrome post-thrombotique ainsi que sa sévérité^{3,25}. A noter que la compression doit être utilisée avec prudence chez les patient·e·s avec artériopathie oblitérante sévère des membres inférieurs (patient·e·s avec in-

dex de pression cheville/bras <0.5 ou pression à la cheville <60 mmHg)^{3,25}.

Conclusions

La MTEV représente une des principales causes de morbidité et mortalité cardiovasculaire. L'infection à COVID-19 est un facteur de risque thromboembolique émergent et chez les patient·e·s avec COVID-19 hospitalisé·e·s, une anticoagulation prophylactique est préconisée. Les ACOD sont utilisés en première intention pour l'anticoagulation des patient·e·s sans cancer. Le traitement par HBPM/AVK est une alternative. Les ACOD et les HBPM sont les deux options thérapeutiques chez les patient·e·s avec cancer. La durée de l'anticoagulation recommandée est de trois mois si le risque de récurrence est faible. Pour toutes les autres situations, la durée de l'anticoagulation doit être individualisée. O

Bibliographie
sur www.mededition.ch/web/ybgrpq



Diabète – d'aigu à chronique

Le miracle de l'insuline

L'insuline a été découverte il y a cent ans. Elle a transformé le diabète, une maladie aiguë et mortelle, en une maladie chronique. Mais ce n'est qu'après l'introduction de l'insulinothérapie que les conséquences dramatiques à long terme du diabète ont été connues : rétinopathie, insuffisance rénale et amputations.

Auteure | Tanya Karrer

● Une fois de plus, la science a fait des miracles. La preuve par les photos avant-après qui ont fait le tour du monde dans la première moitié des années 1920, remplissant les journaux et les publications spécialisées. Avant : des jeunes gens qui n'ont plus que la peau sur les os, au seuil de la mort. Après – quelques mois plus tard – ces mêmes personnes, joufflues et apparemment en bonne santé, regardaient la caméra. La substance magique qui avait rendu possible cette transformation spectaculaire s'appelait l'insuline.



Homme atteint de diabète avant le traitement à l'insuline et quelques mois après. Vers 1925.

Examiner et goûter l'urine douce

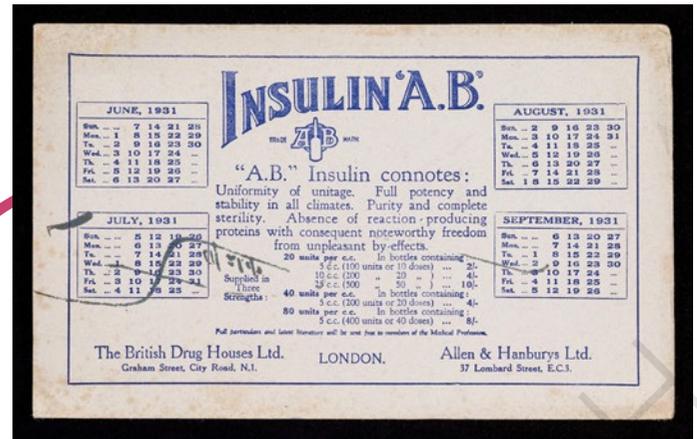
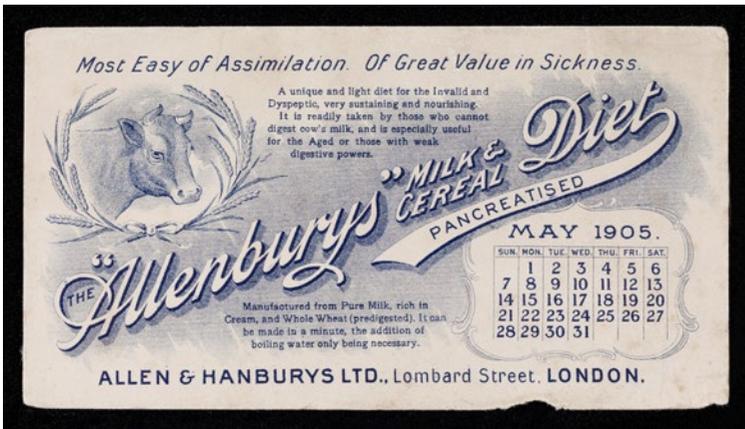
Jusqu'à cette époque, le diabète était considéré comme une maladie mortelle. Dans l'Antiquité déjà, les médecins connaissaient l'urine au goût sucré des diabétiques et leur élimination urinaire extrêmement élevée. Mais ils étaient largement impuissants face à ce phénomène. Vers 100 après J.-C., le médecin grec Aretaios a décrit la soif inextinguible dont souffraient les malades, leur amaigrissement et la manière dont ils s'éteignaient progressivement avant que la mort ne les rattrape, quelques semaines ou quelques mois plus tard. Le médecin grec a formulé le terme de diabète, dont la traduction a certes évolué au fil des siècles, mais qui désignait toujours la même maladie.

Une situation rare dans l'histoire de la médecine. Cela est probablement dû au fait que le diagnostic était relativement simple à établir. En effet, l'examen de l'urine, qui ne se limitait pas à son observation mais englobait tous les sens, a toujours été un moyen diagnostique éprouvé. Même si la précision de l'uroscopie de l'époque peut paraître incertaine d'un point de vue actuel, il est évident que les médecins de l'époque étaient capables de goûter la douceur typique du diabète (*mellitus*) dans l'urine et donc de la diagnostiquer.

Le vilain pancréas

Leurs possibilités de traitement laissaient cependant à désirer. Des régimes alimentaires stricts, généralement très pauvres en calories, des saignées et des médicaments pouvaient certes prolonger la vie des diabétiques de plusieurs mois, au mieux de quelques années. Mais ils finissaient toujours par mourir de la maladie. Car ce qui se trouvait à l'origine de l'urine sucrée est longtemps resté un mystère. →

Le régime « pancréatisé » d'Allenbury était recommandé en cas de diabète. 1905



Publicité pour l'insuline d'Allen & Hanburys de 1931

En 1709, l'anatomiste suisse Johann Conrad Brunner a retiré le pancréas de son chien et a observé comment celui-ci s'est mis à boire excessivement et par conséquent à uriner souvent et de manière incontrôlée. Et pourtant, ni lui ni aucun autre savant n'ont pu établir de lien avec le diabète. Ce n'est qu'en 1788 que Thomas Cowley a supposé l'existence d'une connexion entre les maladies du pancréas et le diabète. En 1889, Wilhelm von Leube a enfin pu prouver ce lien. La même année, Oskar Minkowski et Josef von Mering ont à nouveau enlevé le pancréas de chiens, qui sont devenus diabétiques. Contrairement à Brunner, 180 ans plus tôt, ils ont reconnu le lien de cause à effet. Minkowski a poursuivi ses expériences et a rapidement constaté que la substance pancréatique implantée rendait les chiens plus vifs à court terme.

Un dîner copieux synonyme de désastre

Alors que certains effectuaient des recherches sur le pancréas, d'autres essayaient de lutter contre le diabète par l'alimentation. Dès le début du XIX^e siècle, des articles médicaux faisaient état de résultats positifs. En 1828, un certain G. T. Burnett a écrit dans *The London medical and physical Journal* comment il avait guéri un patient de 47 ans. La thérapie comprenait des poudres favorisant la transpiration. Avant d'aller dans son lit préchauffé, le patient devait baigner ses pieds dans un bain chaud contenant l'infusion de poudre et boire beaucoup de lait dilué. L'alcool et les légumes étaient strictement interdits, tandis que les produits d'origine animale étaient obligatoires. Le patient s'est rapidement senti mieux, jusqu'à ce que cet homme socialement actif soit invité à deux repas copieux en une semaine et que les symptômes réapparaissent. La reprise immédiate du traitement strict a de nouveau atténué les symptômes. Cela a duré pendant quelques années, jusqu'à ce que Burnett recommande finalement à son patient de déménager à la campagne pour sa santé, afin de résister à la tentation des repas copieux. Au bout de six ans, Burnett a jugé que son patient était guéri, et il a attribué ce résultat principalement aux médicaments qui favorisaient la transpiration.

La compétition pour l'insuline

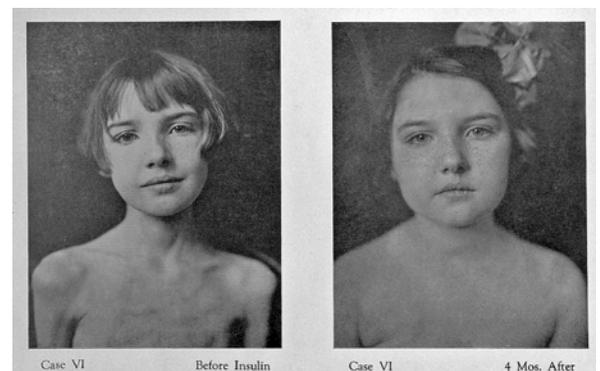
En 1875, il publie *De la glycosurie ou Diabète sucré, son traitement hygiénique*, un ouvrage complet sur le traitement du diabète – notamment par l'alimentation – qui reste valable même lorsqu'il s'avère qu'il existe différentes formes de diabète et que le taux

de glucose sanguin peut être mesuré non seulement dans l'urine, mais aussi dans le sang. Au 20^e siècle, les événements se sont finalement précipités. Les années dorées de l'entre-deux-guerres ont stimulé la science et l'économie, une découverte en chassant l'autre. En 1921, l'isolement réussi de l'extrait pancréatique prometteur a été annoncé par deux sites de recherche. Le Roumain Nicolae Paulescu et les Canadiens Frederick Banting et Charles Best se sont livrés à une lutte acharnée pour la reconnaissance de la découverte, plaçant ainsi la recherche sur le diabète sous les feux de l'actualité.

Lorsqu'un an plus tard, des personnes furent traitées pour la première fois avec succès à l'insuline et qu'elles survécurent, on ne tarissait plus d'éloges sur ce miracle scientifique. La nouvelle a fait le tour du monde : auparavant la mort inévitable, maintenant la vie florissante. Tout est bien qui finit bien ?

Le diabète chronique

Ce que l'on a tendance à oublier dans l'euphorie des débuts autour de l'insuline, c'est que le diabète est resté et reste une maladie grave et incurable jusqu'à présent. Certes, elle n'était plus aiguë et mortelle, mais elle était chronique. Au début, l'efficacité et la pureté des insulines animales n'étaient pas constantes.



Jeune fille atteinte de diabète avant le traitement à l'insuline et quelques mois après. Vers 1925.



Instruction pour la pompe à insuline, 1987

Les réactions allergiques étaient monnaie courante. De plus, le quotidien des patient·e·s était marqué par les mesures du taux de glycémie, l'injection de la bonne quantité d'insuline, l'entretien des seringues et le respect de régimes alimentaires stricts – et bien sûr les dérapages. Maintenant que les patient·e·s ne mouraient plus rapidement après le diagnostic, les conséquences à long terme du diabète, inconnues jusqu'alors, sont apparues : rétinopathie pouvant aller jusqu'à la cécité, insuffisance rénale et amputation. Au fil des années, l'insuline est devenue plus pure et plus élaborée, mais elle était toujours basée sur des matières premières animales. C'est seulement en 1982 que la première insuline produite par génie génétique fut mise sur le marché. La pompe à insuline a suivi en 1984, mais les patient·e·s sont resté·e·s dépendant·e·s à vie de l'insuline.

La découverte de l'insuline est sans conteste une avancée majeure dans l'histoire. Mais le diabète n'est toujours pas guérissable. Au niveau mondial, les maladies et les décès dus au diabète sont même en augmentation. Et ce, notamment parce que les gens vivent de plus en plus longtemps, que l'obésité devient de plus en plus fréquente et que l'accès à cette hormone vitale

fait défaut ou est inabordable dans certaines régions. Même cent ans après la découverte de l'insuline, la science a donc encore du pain sur la planche. ○

Sources

Bouchardat A: De la Glycosurie ou diabète sucré, son traitement hygiénique. 2. Aufl. 1883.

Burnett GT: Case of Diabetes, Successfully Treated. Lond Med Phys J 1829; 6(34): 301–305.

Dukan E, et al.: History of diabetes. J R Coll Physicians Edinb 2011; 41(4): 376–377.

Feudtner C: Bittersweet – Diabetes, Insulin, and the Transformation of Illness. Chapel Hill: The University of North Carolina Press. 2003.

11. JHais Congrès

2022

Bring it, Share it, Master it !

8 et 9 Avril 2022 - Gurten - Parc Pré-Vert - Berne



🌐 www.jhas2022.ch
✉ contact : 2022@jhas.ch

JHais



Junge Haus- und KinderärztInnen Schweiz
Jeunes médecins de famille suisses
Giovani medici e pediatri di famiglia svizzeri
Swiss Young Family Doctors

L'infirmière spécialisée en maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Rôle essentiel dans le suivi des personnes atteintes de MICI

Les infirmières spécialisées jouent un rôle important dans la prise en charge des personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Le Dr méd. Luc Biedermann, privat-docent, Hôpital universitaire de Zurich, le Pr. Dr méd. Petr Hruz, Hôpital universitaire de Bâle, et le Dr méd. Christian Mottet, privat-docent, Hôpital du Valais, Sion en expliquent la nature exacte.

Interview | Dre Nadine Zahnd-Straumann, IBDnet

● L'incidence des MICI n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies, mais s'est progressivement stabilisée dans les pays occidentaux, alors qu'elle continue de progresser fortement dans les pays émergents¹. Avec une prévalence allant jusqu'à 0,5% de MICI dans la population, la charge pour la société et le système de santé reste élevé.

IBDnet: Dr Biedermann, quels sont les objectifs que vous poursuivez lors du traitement d'un-e patient-e atteint-e de MICI ?

Luc Biedermann: L'objectif de tout traitement devrait être de contrôler au mieux la maladie, d'éviter les complications et de permettre aux patient-e-s de vivre un quotidien sans symptômes. Malheureusement, ce n'est pas toujours aussi simple dans la pratique, la maladie évolue de manière très hétérogène et difficilement prévisible, de sorte que chaque patient-e devrait être pris-e en charge et conseillé-e individuellement².

Le suivi individuel des patient-e-s atteint-e-s de MICI est essentiel pour garantir et améliorer la qualité des soins. Pr. Hruz, quel est le rôle de l'infirmière spécialisée dans ce domaine ?

Petr Hruz: Comme le décrit également le consensus N-ECCO, dans notre quotidien clinique, l'infirmière spécialisée en MICI est le lien essentiel entre le/la médecin et le/la patient-e³. Elle a une vue d'ensemble et

dispose des connaissances nécessaires pour évaluer les interventions diagnostiques ou thérapeutiques dont le/la patient-e a besoin. Lors de l'entretien avec le/la patient-e, que ce soit par téléphone, par courriel ou pendant une thérapie par perfusion, elle détermine l'état actuel de la maladie par une anamnèse ciblée et à l'aide de listes de contrôle, identifie les « red flags » et organise les examens nécessaires en conséquence, après avoir consulté le gastroentérologue et le médecin traitant, le cas échéant. Elle se charge également de coordonner le processus de prise en charge au sein d'une équipe pluridisciplinaire.

L'infirmière MICI a une grande responsabilité.

Dr Mottet, quelle formation doit-elle avoir ?

Christian Mottet: En plus d'une longue expérience clinique dans le domaine des soins, l'infirmière spécialisée doit posséder des connaissances de base sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, ainsi que connaître et reconnaître leurs effets physiques, sociaux et émotionnels sur les patient-e-s. Ses connaissances approfondies lui permettent également de participer à l'éducation thérapeutique, de conseiller les patient-e-s et de favoriser ainsi la compréhension de la maladie et l'autogestion des patient-e-s³. En Suisse, il n'existe pas encore de formation continue sur mesure pour les MICI à l'intention du personnel médical assistant et le travail spécifique de



Pr. Dr méd. Petr Hruz,
Hôpital universitaire de Bâle



Dr méd. Luc Biedermann,
privat-docent,
Hôpital universitaire de Zurich



Dr méd. Christian Mottet,
privat-docent, Centre Hospitalier
du Valais Romand et Centre
Sédunois de Gastro-entérologie

l'infirmière spécialisée en MICI ne peut malheureusement pas être facturée via Tarmed.

Comment l'IBDnet contribue-t-il à combler cette lacune en matière de formation continue ?

Luc Biedermann: Depuis plus de douze ans, IBDnet s'engage dans le domaine de la formation continue en MICI pour le personnel médical assistant. Dans le cadre d'un travail de pionnier, IBDnet développe par conséquent une formation continue structurée pour les infirmières MICI au niveau national – comme nous le faisons déjà pour la formation médicale continue des médecins. L'objectif de IBDnet n'est pas seulement de transmettre aux infirmières MICI les connais-

sances nécessaires, mais aussi d'offrir une plateforme qui permet de nouer des contacts et créer des réseaux. Et ce n'est que le début. En effet, notre expérience et nos échanges di-

rects avec toutes les personnes concernées nous ont montré qu'il reste encore beaucoup à faire. Notre objectif à long terme est donc la création d'une formation continue encadrée par des infirmières spécialisées dans les MICI qui, à l'avenir, transmettront leurs connaissances d'infirmière à infirmière. O

Bibliographie

- ¹ Kaplan G, et al.: The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18(1): 56–66.
- ² Koliani-Pace J, et al.: Prognosticating the Course of Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019; 29(3): 395–404.
- ³ Kemp K, et al.: Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2018; 12(7): 760–776.

MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

UPDATE REFRESHER

16. – 19.03.2022, Livestream 28 h

10. – 13.05.2022, Lausanne 31 h

MÉDECINE INTERNE

UPDATE REFRESHER

06. – 10.12.2022, Lausanne 40 h

CARDIOLOGIE

UPDATE REFRESHER

05. – 06.05.2022, Genève 13 h

ENDOCRINOLOGIE / DIABÉTOLOGIE

UPDATE REFRESHER

12. – 13.05.2022, Lausanne 13 h

MÉDECIN DE FAMILLE

JOURNÉES DE FORMATION CONTINUE

29. – 30.09.2022, Montreux 14 h



Présence sur place
ou ...



... participation via
LIVESTREAM



Localités

Lausanne SwissTech | Forum Genève |
Hôtel Eden Palace Au Lac, Montreux

Information / Inscription

tél. 041 567 29 80 | info@fomf.ch | www.fomf.ch

Traitement de la dépression

L'importance de l'affect positif

● Le *Update Refresher* en Psychiatrie et Psychothérapie qui s'est tenu du 18 au 20 novembre 2021 à Lausanne a donné lieu à un symposium organisé par la firme Lundbeck sur le thème de « La récupération de l'affect positif – un facteur pertinent dans le traitement de la dépression ». Le Pr. Dr méd. Gregor Hasler, médecin-chef au Réseau Fribourgeois de Santé Mentale RFSM et chaire de psychiatrie à l'Université de Fribourg, a axé son exposé sur l'importance de la santé positive.

Le modèle biopsychosocial de George Engel se base sur le concept qu'il n'y a pas de santé ou de maladie isolée mais un équilibre dynamique entre les deux, c. à d. que la santé n'est pas seulement l'absence de maladie mais aussi la présence de bien-être. Ce concept n'est pas purement théorique, il a également une base biologique. Les humains ont un système de récompense cérébrale très grand en comparaison avec les autres mammifères. Au cours de l'évolution, notre système de stress tend à diminuer alors que le système de récompense augmente. Cela signifie que les humains sont plus sensibles aux choses positives que les autres animaux¹. Il est très simple de définir la santé négative : p. ex. « je me casse la jambe, j'ai mal ». Mais il est particulièrement difficile de mesurer la santé positive, a insisté le Pr. Hasler, car elle est aussi tributaire de facteurs culturels, sociaux ou économiques. Le concept d'Aristote décrit le bien-être par l'eudéomie, c. à d. non pas comme une chose émotionnelle, mais intellectuelle qui repose sur l'autonomie (je fais confiance à mon opinion), l'impact environnemental, le développement personnel (faire de nouvelles expériences), le sens de la vie.

La corrélation avec la dépression

La dépression est une maladie complexe qui se situe entre la santé négative et la santé positive : les symptômes émotionnels, cognitifs et physiques peuvent altérer considérablement la qualité de vie des patient·e·s et il existe un lien indéniable entre la qualité de vie et la dépression². Pour la récupération fonctionnelle tous les domaines devraient être adressés et la mesure de la dimension émotionnelle se concentre majoritairement sur l'affectivité négative³. La récupération des émotions positives est souvent négligée, alors qu'elle semble être un prédicteur précoce utile de la réponse au traitement⁴.

Anhédonie et dépression

L'anhédonie est la capacité réduite de ressentir du plaisir pendant les activités que la plupart des gens apprécient et qui autrefois procuraient du plaisir⁵. Selon le DSM-5, l'anhédonie est un symptôme principal de la dépression, rapporté par 75% des patient·e·s⁶. Elle est fréquemment persistante et associée à une réponse inférieure au traitement et à un pronostic moins favorable^{6,8}. Un

des plus importants résultats des recherches du Pr. Hasler, publié en 2004, est l'identification des endophénotypes de la dépression majeure ; cette classification confirme l'anhédonie comme l'endophénotype spécifique de la dépression⁷. Une des caractéristiques de l'anhédonie est le manque d'efficacité personnelle, c'est-à-dire la réalisation de changements positifs dans l'environnement grâce à sa propre activité et à ses compétences. En augmentant ses propres activités, on obtient des émotions positives ce qui motive l'augmentation des activités à long terme. Le succès (récompense) est important pour la motivation et l'eudéomie en fin de compte.

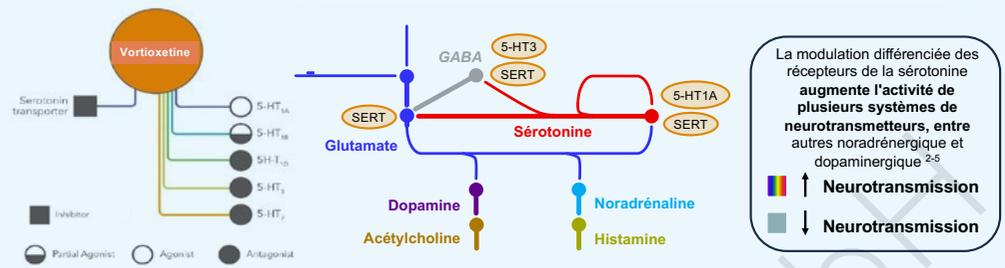
Pour mesurer l'anhédonie, on utilise le *Snaith-Hamilton-Pleasure Scale* SHAPS, une échelle d'auto-évaluation qui contient de bons paramètres psychométriques, mesure l'anhédonie comme un état (et non pas comme un trait de la personnalité) et est surtout indépendante de la culture, de l'âge ou du sexe⁶. Elle fait aussi référence à des expériences qui touchent la plupart des gens et est régulièrement remise à jour. Une étude menée dans ce contexte montre une amélioration significative de l'anhédonie selon le SHAPS après huit semaines de traitement avec la vortioxétine (10–20 mg/jour). L'amélioration de l'anhédonie a été corrélée avec une amélioration de la fonctionnalité dans la vie quotidienne (selon le *Sheehan Disability Scale* SDS) et la qualité de vie liée à la santé (selon l'OMS-5). L'étude montre aussi que l'amélioration de l'anhédonie a contribué de manière significative à l'amélioration du fonctionnement social et de la qualité de vie. L'anhédonie apparaît comme un « pont » entre la santé positive et la santé négative⁹.

Emotional blunting et dépression

Le terme *Emotional blunting* ou l'émoussement affectif est un nouveau concept dans la psychopathologie. Il est associé avec l'anhédonie et l'apathie mais il a aussi des aspects spécifiques. Il s'agit d'un affaiblissement des sentiments, d'une réactivité émotionnelle réduite, d'un détachement émotionnel et, en fin de compte, d'une perte subjective de l'intensité émotionnelle qu'elle soit positive ou négative^{11,13}. Cela peut s'avérer être un avantage dans les phases aiguës de la dépression, mais à long terme cela représente un problème. Cet émoussement affectif est une plainte fréquente des patient·e·s en phase de récupération de la dépression et peut être un symptôme résiduel de la dépression, par exemple après une réponse partielle à un traitement par des inhibiteurs sélectifs de la réabsorption de la sérotonine ISRS : la réduction de l'affect négatif par les ISRS pourrait ne pas être suffisante pour améliorer l'affect positif^{10,11}.

Une enquête réalisée auprès de 161 patient·e·s recevant des ISRS pour le traitement de la dépression a révélé les effets secondaires psychologiques suivants : une expérience émotionnelle limitée pour 46% d'entre eux, 33% ne se sentaient pas eux-mêmes, 20% étaient incapables de pleurer (ce qui n'est peut-être pas une mauvaise chose dans les phases aiguës, a souligné le Pr. Hasler, mais n'est certainement pas désirable à long terme), 19% rapportaient une apathie¹⁴. La constatation la plus marquante était peut-être

[ENCADRÉ] Le mécanisme d'action multimodal de la Vortioxétine selon des modèles précliniques



que 35% des sujets ont donné l'émoussement affectif comme raison pour l'interruption prématurée de leur traitement^{10,11}.

Quel traitement choisir ?

Les résultats d'une enquête menée sur 669 sujets souffrant de dépression et 150 personnes guéries ont montré que la majorité des antidépresseurs courants de type ISRS ou IRSN induisent un émoussement affectif¹¹. Une nouvelle étude, de 2021, a en revanche montré une amélioration significative de l'émoussement affectif dans le contexte de la dépression selon le *Oxford Depression Questionnaire* ODQ après un *switch* pour la vortioxétine (10-20 mg/jour) chez des patient-e-s avec une réponse insuffisante aux ISRS/IRSN¹². Après huit semaines, on a constaté une réduction du détachement émotionnel et du sentiment d'indifférence générale. Ces améliorations ne sont pas seulement subjectives, elles peuvent également être mesurées de manière objective : dans la même étude, l'échelle *Motivation and Energy Inventory* MEI, qui mesure la motivation sociale et l'énergie mentale et physique, a permis de constater une amélioration significative de l'énergie et de la motivation dans le contexte de la dépression après un *switch* pour la vortioxétine à raison de 10-20 mg/jour¹². Il semble que des doses plus élevées de ISRS soient associées à un risque plus élevé d'émoussement affectif car ce problème disparaît complètement avec la réduction de la dose ou l'arrêt de la substance¹³. Cela pourrait être dû à des effets sérotoninergiques dans les lobes frontaux et/ou à une modulation sérotoninergique des systèmes dopaminergiques dans le mésencéphale qui se projettent dans le cortex préfrontal. Il est possible que ce soit une conséquence de la neurotransmission dopaminergique ou glutamatergique réduite¹³. Le traitement par les ISRS augmente la neurotransmission sérotoninergique, active le système GABA (acide gamma-aminobutyrique) dont l'effet permet de réduire les symptômes d'anxiété, la sensibilité au stress, mais il réduit également la dopamine (neurotransmetteur majeur du système de récompense) et la noradrénaline ce qui entraîne la réduction du système de récompense et renforce l'anhédonie. Le mécanisme d'action de la vortioxétine avec des modulations sur les niveaux des récepteurs sérotoninergiques n'active pas le système GABA, mais le système glutamate, ce qui augmente la neurotransmission noradrénergique et dopaminergique^{15,16}.

En conclusion, le Pr. Hasler a indiqué que les antidépresseurs qui augmentent la neurotransmission noradrénergique et dopaminergique (bupropion, vortioxétine, eskétamine) peuvent être bénéfiques pour le traitement des symptômes associés à une réduction de l'affect positif. Le mécanisme d'action spécifique de la vortioxétine semble être bénéfique pour l'affectivité positive dans le traitement de la dépression et permet de réduire de manière significative l'anhédonie et l'émoussement affectif. O

Bibliographie

¹ Ernst A, et al.: Adult neurogenesis in humans- common and unique traits in mammals. *PLoS Biol* 2015; 13(1): e1002045.

- ² Depression in adults: recognition and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2009.
- ³ Watson D, et al.: Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *J Abnorm Psychol* 1988; 97(3): 346-353.
- ⁴ Allen TA, et al.: Early change in reward and punishment sensitivity as a predictor of response to antidepressant treatment for major depressive disorder: a CAN-BIND-1 report. *Psychol Med* 2019; 49(10): 1629-1638.
- ⁵ Snaith P: Anhedonia: a neglected symptom of psychopathology. *Psychol Med* 1993; 23(4): 957-966.
- ⁶ Franken IH, et al.: The assessment of anhedonia in clinical and non-clinical populations: further validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS). *J Affect Disord* 2007; 99(1-3): 83-89.
- ⁷ Hasler G, et al.: Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(10): 1765-1781.
- ⁸ Buckner JD, et al.: Implications of the DSM's emphasis on sadness and anhedonia in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2008; 159(1-2): 25-30.
- ⁹ Cao B, et al.: The Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia in Patients With Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry* 2019; 10:17.
- ¹⁰ Rosenblat JD, et al.: Treatment effectiveness and tolerability outcomes that are most important to individuals with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2019; 243: 116-120.
- ¹¹ Goodwin GM, et al.: Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017; 221: 31-35.
- ¹² Fagiolini A, et al.: Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord* 2021; 283: 472-479.
- ¹³ Sansone RA, et al.: SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7(10): 14-18.
- ¹⁴ Bolling M, et al.: Reasons for Quitting Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy: Paradoxical Psychological Side Effects and Patient Satisfaction. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2004; 73: 380-385.
- ¹⁵ Pehrson AL, et al.: Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters-a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23(2): 133-145.
- ¹⁶ Pehrson AL, et al.: Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr* 2014; 19(2): 121-133.

Mentions légales

Ce rapport a été réalisé avec le soutien financier de Lundbeck GmbH.

Rapport de congrès: Mila de Bie

Rédaction: Simona Moretti

Source: Lunch symposium virtuel «La récupération de l'affect positif – un facteur pertinent dans le traitement de la dépression», Update Refresher en Psychiatrie et Psychothérapie, Lausanne, 18-20 novembre 2021. Organisateur: Lundbeck GmbH.

Brintellix® information professionnelle abrégée voir page 2.

©medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2022

CH-BRIN-0787 01/2022

Pour le traitement
de l'anémie ferriprive:

DuoFer®

- **Association de deux sels ferreux**
fumarate de fer 175 mg et gluconate de fer 100 mg
- **300 mg vitamine C**
ce qui favorise l'assimilation du fer
- **Sans** lactose, gluten, gélatine,
ingrédients animaux, colorant artificiel



Admis aux
caisses-maladies



DuoFer®, C: fumarate de fer, gluconate de fer, vitamine C. I: Anémie ferriprive (anémie hypochrome) et carence en fer latente sans développement d'une anémie, en particulier aussi durant la grossesse et la période d'allaitement. P: prendre 1 à 2 comprimés pelliculés par jour. CI: cumulation de fer et troubles de l'assimilation du fer, hypersensibilité à l'un des composants, anémie sans carence en fer assurée, intolérance, maladies hépatiques et rénales graves. EI: occasionnellement: troubles gastro-intestinaux, rarement: réactions d'hypersensibilité, rarement: réactions allergiques. IA: antiépileptiques, contraceptifs, analgésiques administrés au long cours, prise simultanée de tétracyclines, antiacides à base de sels d'aluminium ou de magnésium, zinc, cholestyramine, pénicillamine, composés d'or, biophosphonates. P: 40 et 100 comprimés pelliculé. CV: liste D. 04/2020. Prise en charge par l'assurance-maladie. Vous trouvez de plus amples informations sur www.swissmedinfo.ch. Andreabal SA, 4123 Allschwil



Anémie

Carence en fer chez les personnes âgées

Lors du congrès *Iron Academy* sur le thème « Bras de fer autour des maladies chroniques », Pre. Dre méd. Dina Zekry, Cheffe du Service de Médecine Interne de l'Âgé du Département de Réadaptation et Gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), a parlé des conséquences générales du vieillissement de la population et, plus spécifiquement, de la carence en fer chez les patient·e·s âgé·e·s de ≥ 70 ans.

Rapport de Congrès | Mila de Bie

● La population est de plus en plus vieillissante. Selon les prévisions, en 2050, un quart de la population mondiale aura plus de 65 ans. Ce qui est frappant dans ce cas – a souligné Pre. Zekry – c'est que les gens vivent en moyenne encore 20 ans après l'âge de la retraite, mais seulement la moitié de ce temps (9,4 années) en bonne santé.

Évolution des sens au cours des années

Ce n'est un secret pour personne que la vue et/ou l'ouïe diminuent avec l'âge, mais on pense moins à nos autres sens. Pourtant, le seuil de perception des odeurs diminue progressivement dès l'âge de 20 ans. On considère que près de 15% des octogénaires et plus souffrent d'une anosmie totale. Et comme on le sait, le goût passe aussi par les odeurs, on aime manger ce qui sent bon. En outre, on note une augmentation de l'appétence pour le sucré, alors que la capacité discriminative pour le salé diminue : les régimes hyposodés que l'on prescrit aux patient·e·s plus jeunes s'avèrent anorexigènes pour les personnes plus âgées. Cela entraîne une diminution progressive et insidieuse des apports nutritifs qui peut représenter un danger. A cela viennent s'ajouter les comorbidités plus

fréquentes chez l'âgé (troubles cognitifs, hypothyroïdie, diabète) et les traitements médicamenteux qui s'en suivent. Le résultat est un risque pernicieux de dénutrition qu'il ne faut pas négliger. Prévenir la dénutrition chez les personnes âgées reste un défi et nous pouvons déjà commencer en traitant les affections concomitantes et en faisant une cuisine plus épicée et variée.

Changements physiologiques

Après 65 ans, on note un vieillissement généralisé du système gastro-intestinal. Le point d'entrée de la nourriture, la cavité buccale est moins bien vascularisée, la salive est plus épaisse et nettoie moins bien les dents qui peuvent se déchausser et tomber. Dans l'estomac, la sécrétion de l'acide chlorhydrique diminue, allant même parfois jusqu'à une achlorhydrie. La pepsine, nécessaire à la digestion des protéines diminue tout comme la lipase, nécessaire à la digestion des lipides. Tous ces changements normaux dus au vieillissement de l'estomac et des intestins engendrent une diminution de l'absorption des vitamines et minéraux (surtout du fer et du calcium) contenus dans la nourriture, absorption souvent diminuée par la prise de médicaments.

Définition de l'anémie

Selon l'OMS, l'anémie chez la femme est définie par un taux de Hb < 120 g/l et de Hb < 130 g/l chez l'homme¹. Il est important de noter que chez la personne âgée, une anémie engendre une augmentation du risque relatif de décès de 1,6% chez les femmes et de 2,3% chez les hommes². Ce qui rend la question clinique de l'anémie chez la personne âgée extrêmement pertinente. Une étude américaine menée sur 40 000 personnes, vivant à domicile, a constaté une prévalence de l'anémie de 20% chez les personnes de plus de 85 ans (plus d'hommes que de femmes) et chez un tiers de ces cas, elle était due à une carence en micronutriments³. Une autre étude effectuée sur des patient·e·s hospitalisé·e·s en soins aigus a révélé une prévalence de 53% d'anémie chez les patient·e·s de plus de 65 ans : la 2^e cause de l'anémie était la carence en fer⁴. Celle-ci affecte 30% de la population mondiale et ses effets sont extrêmement délétères : elle diminue la capacité de travail et affecte les fonctions immunitaires et endocriniennes⁵.

Mécanismes de la carence en fer

La carence en fer peut être due à une achlorhydrie liée à une atrophie villositaire

qui engendre une diminution de l'absorption du fer. Mais elle peut également résulter de la prise de certains médicaments, d'un saignement chronique occulte (système digestif, génito-urinaire), d'une inflammation chronique et, bien entendu, d'une carence en apports nutritifs (végétarisme, véganisme, malnutrition). L'anémie d'origine inflammatoire est causée par l'augmentation de la sécrétion d'hepcidine par le foie qui induit une diminution de l'absorption intestinale du fer. Elle diminue également le flux de fer à partir des macrophages et des hépatocytes, rendant ainsi moins de fer disponible pour l'érythropoïèse: la conséquence ultime est une érythropoïèse limitée en fer et une anémie⁶.

Diagnostic et spécificités de l'anémie chez la personne âgée

Une étude réalisée dans quatre pays d'Europe sur 24 051 sujets de plus de 65 ans a permis d'identifier des signaux

d'alarme pour diagnostiquer une anémie par carence en fer: asthénie, irritabilité, xérostomie, pour n'en citer que quelques-uns. Ces symptômes sont souvent banalisés chez la personne âgée. Certaines comorbidités devraient également attirer l'attention comme facteur de risque d'une anémie (gastrite, œsophagite, maladie de Crohn, obésité...). Il a aussi été rapporté que la prise d'aspirine fait augmenter le risque de près de 30%, ainsi que les corticostéroïdes et les antiacides⁷.

Une carence en fer peut entraîner l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Des études ont montré qu'une supplémentation en fer pouvait améliorer la capacité fonctionnelle, la tolérance à l'exercice physique et, en conséquence, améliorer la qualité de vie des personnes souffrant d'ICC. Une relation a été constatée entre un syndrome dépressif et une ferritinémie basse mais les mécanismes n'en sont pas encore élucidés dans la littérature. Des études ont également mis en évidence un lien entre les troubles cognitifs et une anémie (étude italienne de la GIFA sur 13 301 patient-e-s hospitalisé-e-s, âge moyen 72 ans)⁸.

Une étude danoise a aussi relevé que les sujets avec une anémie avaient deux fois plus de risques de développer une démence⁹. Pour conclure, la Pre. Dina Zekry a souligné le fait que l'anémie est très fréquente chez les personnes âgées et que son dépistage et diagnostic restent fort probablement sous-estimés. Elle a aussi indiqué que la ferritine sérique est le marqueur le plus fiable du statut en fer en

l'absence d'inflammation systémique (un taux < 30 µg/l indique presque invariablement une carence en fer).

Une question reste cependant ouverte: est-ce que la carence en fer chez la personne âgée peut être considérée comme un indicateur de fragilité? Actuellement, sur la base de la littérature existante – a indiqué Pre. Zekry – nous devons dépister une anémie, voire une carence en fer sans anémie: et ensuite corriger l'anémie et la carence en fer afin de prévenir certains syndromes gériatriques et/ou d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital de nos aînés. ○

Source | Exposé virtuel « Carence en fer chez le patient âgé de ≥ 70 ans: update 2021 », Iron Academy, Lausanne, le 1^{er} juillet 2021.

Bibliographie

- ¹ Beutler E, et al.: The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107(5): 1747–1750.
- ² Izaks G, et al.: The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999; 281(18): 1714–1717.
- ³ Guralnik J, et al.: Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104(8): 2263–2268.
- ⁴ Petrosyan I, et al.: Anaemia in the elderly: an aetiologic profile of a prospective cohort of 95 hospitalised patients. *Eur J Intern Med* 2012; 23(6): 524–528.
- ⁵ Wong D, et al.: Predicting outcome in critical care the current status of the APACHE prognostic scoring system. *Can J Anaesth* 1991; 38(3): 374–383.
- ⁶ Lasocki S, et al.: Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 2010; 36(6): 1044–1048.
- ⁷ Vetrano D, et al.: Disability trajectories and mortality in older adults with different cognitive and physical profiles. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32(6): 1007–1016.
- ⁸ Zamboni V, et al.: Anemia and cognitive performance in hospitalized older patients: results from the GIFA study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(6): 529–534.
- ⁹ Atti A, et al.: Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging* 2006; 27(2): 278–284.



Troubles fonctionnels du tube digestif en pratique clinique

Lors du 23^e Colloque de formation continue du Collège de Médecine de Premier Recours (CMPR), deux experts ont abordé le thème des développements récents en matière de diagnostic des troubles fonctionnels du tube digestif et des possibilités thérapeutiques. Le Pr. Dr méd. Alain Schoepfer est responsable de la consultation ambulatoire du Service de gastro-entérologie et d'hépatologie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne et le Dr méd. Paul Wiesel est médecin agréé FMH en gastroentérologie et hépatologie et exerce en libéral au Centre médical d'Epalinges (VD).

Rapport de congrès | Mila de Bie

● Les désordres gastro-intestinaux fonctionnels sont extrêmement fréquents (une personne sur trois en Suisse en souffre) et pourtant, une majorité de ces personnes ne seront pas diagnostiquées formellement parce qu'elles n'auront pas consulté pour ces symptômes¹. La perception de ces affections a cependant évolué et la dernière classification des critères diagnostiques Rome IV, 2016, parle désormais de *Disorders of Gut-Brain Interaction* (DGBI), ce qui montre une évolution dans la perception psycho-pathologique de cette problématique². Dans la classification Rome I, tous les troubles gastro-intestinaux (dyspepsie fonctionnelle, intestin irritable, constipation fonctionnelle, etc.) étaient considérés comme des entités indépendantes, dans Rome II et III, on note une possibilité de chevauchement. Dans Rome IV, on considère que les DGBI existent dans la continuité. Cette nouvelle approche part du principe qu'il n'y a pas de syndrome de dyspepsie fonctionnelle (DF) « pur » ou de syndrome de l'intestin irritable (SII) « pur » mais une notion dynamique. Il faut garder à l'esprit que la/le patient-e peut passer d'un syndrome à un

autre avec, à un moment, un symptôme particulièrement dérangentant qui l'amènera à consulter. C'est une évolution importante et relativement nouvelle – a souligné Dr Wiesel: on peut diagnostiquer un SII à un moment « x » et à un moment « x+1 » la/le patient-e présentera peut-être tous les symptômes d'un syndrome de DF.

Qu'en est-il de la physio-pathologie ?

On estime que des facteurs très différents se trouvent à l'origine des syndromes: des éléments génétiques, culturels, environnementaux datant des jeunes années posent le « socle » de la manifestation. Mais les facteurs psychosociaux (stress social, psychologique, la manière personnelle de réagir face au stress) jouent également un rôle important en interaction avec la physiologie (motilité, microbiote, diète, mais aussi fonction immunitaire). La relation et l'interaction entre le système nerveux entérique (SNE) et le système nerveux central (SNC) influencent la présentation clinique du trouble et donc aussi l'impact sur la qualité de vie et, par conséquent, la consommation de soins et de médicaments³.

Syndrome de dyspepsie fonctionnelle (DF)

Selon Rome IV, quatre symptômes gênants ont été mis en évidence et mieux décrits [ENCADRÉ 1]. Pour pouvoir poser le diagnostic, ces symptômes doivent avoir été présents pendant les derniers trois mois avec une première manifestation au moins six mois avant le diagnostic. Il faut bien garder à l'esprit – a insisté Dr Wiesel – le fait que l'un ou l'autre de ces symptômes peut être prépondérant à un moment donné, puis céder progressivement la place à un des autres symptômes. Il est également important de savoir qu'il peut y avoir un chevauchement entre deux syndromes un peu plus spécifiques: le syndrome de détresse post-prandiale

[ENCADRÉ 1] Quatre symptômes de DF selon Rome IV

- la sensation de plénitude post-prandiale
- les sentiments de satiété précoce
- la douleur épigastrique
- la sensation de brûlure

(qui n'est pas douloureux) et le syndrome de douleur épigastrique (qui n'est pas nécessairement post-prandial).

Relativiser l'importance des signaux d'alarme

Une revue de 15 études a évalué les symptômes d'alarme et les a comparés aux résultats des examens endoscopiques. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que sur les 57363 patient-e-s dont les symptômes avaient déclenché un signal d'alarme seuls 458 (0,8%) se sont avéré-e-s atteint-e-s d'un cancer. La conclusion est que ces signaux ne présentent qu'une très faible valeur prédictive d'une affection maligne. « Pour ne pas rater un cancer, faites plutôt confiance à votre sens clinique » – a recommandé Dr Wiesel en s'adressant à ses consœurs et confrères⁴.

Un autre point important, soulevé par le spécialiste, est que les médecins pratiquent très (trop ?) souvent des investigations pour bien confirmer leur diagnostic : aussi bien dans le cas du DF que dans celui du SII. Mis à part quelques examens pertinents comme, dans le cas du DF, une recherche de *Helicobacter pylori* ou une sérologie pour détecter la maladie coéliquale ou, dans le cas du SII avec diarrhée, une calprotectine, le nombre d'investigations à faire est minime. Et la performance diagnostique est tout aussi bonne lorsque l'on se base uniquement sur des critères cliniques à un coût moindre.

Syndrome de l'intestin irritable SII

Il est important de noter l'évolution apportée par les critères de Rome IV : on ne parle plus d'amélioration des symptômes en relation avec la défécation mais seulement d'un changement des symptômes qui va confirmer le SII. Quatre catégories de syndromes ont été mis en évidence tout en tenant compte du fait qu'il peut y avoir un changement de l'une vers l'autre [ENCADRÉ 2].

Pour poser le diagnostic de SII, il y a les symptômes gastro-intestinaux mais également des symptômes annexes, fonctionnels, comme des migraines, des douleurs mictionnelles qui relèvent plus de

[ENCADRÉ 2] Quatre catégories de SII selon Rome IV

- syndrome de type constipation SII-C
- syndrome de type diarrhée SII-D
- syndrome de type mixte SII-C + SII-D
- syndrome non classifié

l'aspect *brain-guts* et qui permettent de confirmer ce diagnostic⁵. Dr Wiesel a terminé en citant les résultats d'une étude récente qui a clairement montré qu'une stratégie diagnostique basée sur « symptômes + tests sanguins + CRP » est tout aussi efficace que la stratégie de l'exclusion avec des coûts moindres⁶.

Principes thérapeutiques

Le Pr. Alain Schoepfer a abordé les différents concepts thérapeutiques en insistant sur un point : il est primordial de rester à l'écoute de la patiente/du patient et de les informer honnêtement des possibilités et pronostics.

Lorsqu'un diagnostic de dyspepsie fonctionnelle est posé, il faut d'abord rechercher la présence d'une *H. pylori*. Si le test est positif, il faut éradiquer la bactérie. Si le test est négatif, un diagnostic différentiel s'impose : en présence d'un *epigastric pain syndrome* (EPS), les antiacides sont le traitement de première ligne. S'ils ne fonctionnent pas, on se tournera vers les agents prokinétiques. S'il s'agit d'un syndrome post-prandial, on commencera à l'inverse avec les agents prokinétiques pour se tourner vers les bloqueurs d'acidité s'il n'y a pas d'amélioration.

En cas de résistance à la thérapie, le régime de troisième ligne sont les neuro-modulateurs qui permettent d'augmenter le seuil de sensibilité à la douleur. Différentes thérapies alternatives (acupuncture, thérapie cognitive, hypnothérapie) peuvent être ajoutées très tôt au traitement, mais les données concernant leur efficacité sont assez limitées⁷.

Et la phytothérapie dans tout ça ?

Différents produits existent sur le marché, avec des efficacités variées : l'huile de menthe poivrée montre une bonne efficacité (de 66-91%), Iberogast® (un

mélange de neuf plantes) montre une efficacité plus variable (20-95%), le rikunshito (29-34%) est nettement moins efficace⁷. Un nouveau produit phytothérapeutique, récemment arrivé sur le marché suisse et remboursé par les caisses d'assurance maladie, montre un très bon taux d'efficacité pour le traitement du SDF. Il s'agit d'une combinaison fixe d'huile de menthe poivrée (90 mg) et d'huile de cumin (50 mg), vendue sous le nom commercial Carmenthin® à prendre deux fois par jour, matin et midi, trente minutes avant les repas. L'effet synergique de la menthe poivrée (analgésique et antispasmodique) et de l'huile de cumin (carminatif et anti-flatulence) a une action bénéfique contre les crampes et la sensation de pression⁸. Différentes études ont montré l'efficacité de cette combinaison contre placebo sur des durées allant jusqu'à douze mois⁹.

Le grand avantage de cette combinaison est qu'elle s'avère également efficace contre les symptômes du SII. Comme les intervenants l'ont mentionné, il y a souvent un chevauchement entre la DF et le SII et chez les patient-e-s qui présentent ce chevauchement de symptômes, la combinaison d'huile de menthe poivrée et d'huile de cumin a pu avoir un effet très bénéfique¹⁰.

En conclusion, le Pr. Schoepfer a indiqué que la phytothérapie, et plus spécifiquement l'action synergique de l'huile de menthe poivrée et de l'huile de cumin est une très bonne option thérapeutique pour le traitement du syndrome de DF et du SII. ○

Source | Exposé virtuel « L'importance de l'anamnèse pour le diagnostic puis la prise en charge thérapeutique » et « Principes thérapeutiques actuels : quel rôle joue la phytothérapie ? », 23^e Colloque de formation continue du Collège de Médecine de Premier Recours, 24 juin 2021.

Bibliographie
sur www.mededition.ch/web/xphdy



Iberogast®

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

- bien toléré^{1,2}
- convient à un traitement prolongé^{4,5}
- spasmolytique³
- prokinétique³
- en cas de douleurs épigastriques^{5,6,7}



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

Le seul médicament pour les deux indications⁷

Titulaire de l'autorisation:



Bayer (Schweiz) AG
8045 Zürich

Commercialisation:

Permamed SA
4106 Therwil


l'entreprise pharmaceutique indépendante



C: 1 ml d'Iberogast contient: iberidis amararum extractum ethanolicum liquidum (6:10) 0,15 ml; extracta ethanolica liquida (3,5:10); angelicae radices 0,1 ml; cardui mariae 0,1 ml; licoriciae 0,1 ml; menthae piperitae 0,05 ml; ad solutionem pro 1 ml corresp. ethanolicum 31% V/V. I: Troubles gastro-intestinaux fonctionnels (dyspepsie et côlon irritable). P/MA: Agiter le flacon avant l'emploi. Adultes/adoléscentes dès 12 ans: 20 gouttes 3 fois par jour avant ou pendant les repas dans un peu d'eau. C: Hypersensibilité à l'un des composants du produit. Grossesse, allaitement. Précautions: Hépatopathies. Autres médicaments pouvant avoir des effets négatifs sur le foie ou les valeurs hépatiques. Sur ordonnance médicale chez les enfants de 6 à 12 ans. IA: Aucune connue. Et: Très rare: Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, détresse respiratoire ou troubles circulatoires) cas isolés de lésions hépatiques; insuffisance hépatique aiguë; hépatite et effets négatifs sur les valeurs de la fonction hépatique (élévation des valeurs des transaminases ou de la bilirubine). Liste D: Pour des informations détaillées: www.swissmedic.ch. Bibliographie: 1 Meizer J et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(11-12):1279-87. 2 Madisch A et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(3):271-81. 3 Pilchewicz AN, et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. Ann J Gastroenterol. 2007;102(9):1276-83. 4 Ollinger B, et al. STW 5 (Iberogast®) - a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wien Med Wochenschr. 2013;163(6-4):66-72. 5 Mearin F, Malferriner P. Functional Gastrointestinal Disorders: Complex Pathophysiological Mechanisms. Dig Dis 2017;35:1-4. 6 Liu C-Y, et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil. 2004;16:759-64. 7 www.swissmedicinfo.ch

Tirosint® Solution

Liquide et sans barrières.



Boire au lieu de déglutir.

www.thyroid-ibsa.swiss



Pour le traitement de l'hypothyroïdie.

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

(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. *Admis aux caisses-maladie.

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

IBSA Institut Biochimique SA, Swiss Business Operations, Via Ponteggia 23, CH-6814 Cadempino, www.ibsa.swiss



Caring Innovation

Affections thyroïdiennes

Éviter les pièges diagnostiques

Lors du Update Refresher de Médecine Interne Générale du FOMF, le Pr. Dr méd. Gerasimos Sykiotis, du Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne a présenté une série de vignettes cliniques de patient.e.s. L'objectif de l'exposé était de développer le raisonnement face à une suspicion de problème thyroïdien, d'identifier les pièges diagnostiques et de mieux évaluer le patient avant de le référer à un spécialiste.

Rapport de congrès | Mila de Bie

● En guise d'introduction à son exposé, le Pr. Sykiotis a fait le point sur la terminologie communément utilisée. On parle de: Euthyroïdie lorsque la fonction thyroïdienne est normale, de dysthyroïdie en cas de dysfonctionnement (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie). La dysthyroïdie peut être:

- Primaire → si la cause se trouve au niveau de la thyroïde
- Secondaire → si la cause se trouve au niveau de l'hypophyse
- Tertiaire → si la cause se trouve au niveau de l'hypothalamus
- Centrale → si l'on n'arrive pas à distinguer entre l'hypophyse et l'hypothalamus

Dépistage

La question du dépistage est le premier problème auquel les médecins sont confrontés: faut-il effectuer des tests de dépistage chez un adulte asymptomatique lors de son check up annuel? Le Pr. Sykiotis a souligné le fait qu'il n'y pas vraiment de consensus sur cette question, mais si l'on décide de dépister, il recommande de doser la thyroïdostimuline (TSH) car l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde (HPT) est construit de manière à ce que la TSH réponde aux

petites modifications de la thyroxine 4 (T4) circulante.

Sur la base de cette physiologie - a indiqué le Pr. Sykiotis - on peut faire la réflexion suivante: on est en présence d'hypothyroïdie lorsque la TSH est élevée et la T4 basse et en présence d'hyperthyroïdie lorsque la TSH est basse et la T3 ou T4 élevée. Il faut juste tenir compte du fait que cette réflexion présuppose un système de rétrocontrôle intact; si ce n'est pas le cas, on ne peut plus se fier au taux de TSH. Cela est possible, même si extrêmement rare et, le cas échéant, il faudrait considérer des causes plus « exotiques » et solliciter l'avis d'un spécialiste.

Et quel test de dépistage effectuer dans le cas d'un adulte cliniquement euthyroïdien, référé par le généraliste après un épisode de perte de connaissance? La TSH est normale, la T4 libre (T4l) est élevée, mais la T4 totale et l'ultrason thyroïdien sont dans la norme. Quand le clinique et les tests ne font pas de sens, il faudrait d'abord considérer des interférences analytiques (auto-anticorps, anticorps hétérophiles, anticorps anti-réactifs ou prise de biotine).

Le défi de la symptomatologie

Le Pr. Sykiotis a présenté le cas d'une patiente de 55 ans qui a une surcharge pondérale depuis sa ménopause avec un IMC de 31. Le test a révélé une TSH modérément élevée (7 mUI/l). La patiente souhaiterait un traitement contre cette hypothyroïdie pour pouvoir retrouver son poids d'avant la ménopause. Il est important de noter que la prise de poids figure effectivement parmi les symptômes de l'hypothyroïdie mais que la symptomatologie est peu spécifique.

Dans le cas de l'obésité, il y a une corrélation positive entre la TSH élevée et l'IMC: il existe un mécanisme où la leptine fait monter le taux du facteur hypothalamique TRH qui stimule la sécrétion de la TSH qui, par conséquent, augmente. Dans le cas de cette patiente, il faudrait en fait lui recommander de perdre du poids par d'autres moyens, ce qui ferait baisser sa TSH. Dans un tel cas, l'hypothyroïdie est la conséquence de l'obésité et pas la cause.

La symptomatologie est également peu sensible. Il y a des hypothyroïdies et des hyperthyroïdies subcliniques avec une TSH hors normes, mais avec une T4l dans les limites et avec peu de symptômes (qui

ne sont de toute façon pas spécifiques). Il est donc difficile d'établir le diagnostic. Mais on peut aussi être en présence d'une « hyperthyroïdie apathique », très fréquente chez les sujets âgés et caractérisée par une franche hyperthyroïdie asymptomatique.

Hypothyroïdie de la personne âgée

La question posée est : faut-il substituer avec de la lévothyroxine un patient de 75 ans, avec un IMC normal et aucun antécédent mais une TSH à 6 mUI/l ? Il faut savoir, a souligné le Pr. Sykiotis, que la TSH augmentant avec l'âge, l'hypothyroïdie de cette personne n'est pas certaine. Il est possible que cette TSH un tant soit peu élevée soit normale pour ce patient. Mais il faut aussi se rappeler qu'une TSH >10 entraîne un risque de complications cardiovasculaires.

Une étude randomisée en double aveugle, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2017, a examiné la question du bénéfice de la substitution chez les personnes âgées¹. Les résultats après un an n'ont montré aucun effet suffisamment concluant pour changer les recommandations en vigueur depuis 2013 : pour un sujet âgé de 70 ans et plus, et une TSH >10 la substitution avec de la lévothyroxine est à considérer en cas de symptômes clairs d'hypothyroïdie ou de risque cardiovasculaire élevé, si la TSH est <10, mieux vaut répéter le bilan après six mois.

Et si l'on décide de substituer, quelle devrait être la posologie pour ce patient ? Trois produits sont disponibles en Suisse : Euthyrox[®] (comprimés), Eltroxine[®] (comprimés) et Tirosint[®] (gélules). Pour une substitution complète (p.ex. après une thyroïdectomie) la posologie est de 1,6 µg/kg en fonction des cas, avec l'objectif de normaliser la TSH (pour une hypothyroïdie primaire) et normaliser la T4I (pour une hypothyroïdie centrale). La régularité de la prise du médicament est primordiale, de préférence le matin à jeun, mais surtout à la même heure, a insisté le Pr. Sykiotis. Si le patient oublie de le prendre, on conseille de doubler la dose lors de la prise suivante. Tirosint[®] est désormais disponible en solution. Cela permet d'éliminer la période de disso-

lution des comprimés dans l'estomac et d'améliorer l'absorption dans l'intestin. Il n'y a pas encore suffisamment d'évidence pour proposer cette forme galénique en première intention mais elle peut mieux convenir à certains sujets qui ont des difficultés avec les comprimés et les gélules. Le produit est désormais remboursé par les caisses maladie. Pour ce patient âgé avec une hypothyroïdie subclinique, on débiterait avec une dose de substitution partielle, typiquement de 25 ou 50 µg par jour.

La vignette suivante présente le cas d'une personne de 70 ans qui est substituée sans problème depuis des années et présente soudain un taux très élevé de TSH. La première chose à faire, a recommandé le Pr. Sykiotis, est de s'informer si la patiente a eu une maladie dans les deux derniers mois, car une maladie aiguë peut entraîner non seulement une diminution de la TSH pendant la phase aiguë, mais également une augmentation pendant la phase de récupération. Avant de changer la posologie, il faudrait donc refaire un dosage deux mois plus tard car dans ce cas, il ne s'agirait pas d'une hypothyroïdie mais d'une réactivation physiologique de l'axe après la phase de suppression pendant l'inflammation.

L'hyperthyroïdie

Il existe deux catégories de cause d'hyperthyroïdie en fonction de l'activité de la glande thyroïde, a expliqué le Pr. Sykiotis : celle où la thyroïde fonctionne trop (Maladie de Basedow, Nodule [adénome] toxique, Goitre multinodulaire toxique) et celle où la thyroïde est détruite et il y a un relargage d'hormones (p.ex. Thyroïdite subaiguë de De Quervain). Le Pr. Sykiotis a fourni quelques astuces pour un diagnostic différentiel : une positivité aux anticorps anti-récepteurs à la TSH indique presque toujours une maladie de Basedow. Le rapport T3I/T4I est également un bon indicateur : une prédominance relative de la T4I, indique une thyroïdite, une prédominance relative de la T3I, plutôt une maladie de Basedow ou un goitre toxique. Un syndrome inflammatoire laisse supposer une thyroïdite, alors qu'un goitre peut indiquer une thyroïdite,

[ENCADRÉ] Les bons réflexes face à des tests thyroïdiens perturbés

Est-ce que

- le sujet a des symptômes et / ou des signes de dysthyroïdie ?
- le sujet a un goitre ?
- l'hypothalamus et l'hypophyse sont intacts ?
- on peut faire confiance au laboratoire ?
- le sujet a une maladie aiguë ?
- le sujet est en train de récupérer d'une maladie aiguë ?
- le sujet prend des médicaments et lesquels ?
- le sujet a été exposé à des doses pharmacologiques d'iode ?

s'il est sensible, une maladie de Basedow s'il est diffus ou des nodules toxiques, s'il est nodulaire.

En ce qui concerne le traitement symptomatique de l'hyperthyroïdie, comme les antithyroïdiens de synthèse ne sont pas efficaces immédiatement, le traitement de choix sont les bêtabloquants non-cardio-sélectifs récepteurs β1 et β2 (propranolol, plusieurs fois par jour), ou cardiosélectifs (aténolol, metoprolol, 1x/jour, [récepteurs β1]). L'objectif est de normaliser la fréquence cardiaque (<90/min) et de gérer les tremblements, l'anxiété, l'intolérance à la chaleur, et les autres symptômes qui découlent de l'activation du système autonome sympathique.

En conclusion, le Pr. Sykiotis a fourni une liste des bons réflexes à avoir face à des tests thyroïdiens perturbés [ENCADRÉ] et a rappelé que lors d'une dysthyroïdie il ne faut pas oublier de penser à un arrêt maladie (selon la profession de la/du malade), à éventuellement retirer le permis de conduire (selon la gravité de la perturbation de la fonction thyroïdienne et de la symptomatologie), à une éventuelle grossesse s'il s'agit d'une patiente en âge de procréer et à évaluer l'état mental de la personne (risque de dépression). ○

Source | Exposé virtuel « Problèmes de la thyroïde fréquents au cabinet », Update Refresher Médecine Interne Générale, 11 novembre 2021.

Bibliographie

¹Stott DJ, et al.: Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376(26): 2534-2544.

Eltroxin®-LF

La simplicité en cas d'hypothyroïdie.

La lévothyroxine
la plus économique
de Suisse^{2,§}

Approvisionnement
efficient avec une
faible consommation
de matériaux

Tout simplement au but
avec 2 dosages^{1,3}



- **Couverture simple des dosages les plus courants:** 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg
- **Fractionnement simple** du comprimé de 0.05 mg

[§] ELTROXIN®-LF est la lévothyroxine la plus économique de Suisse par rapport au prix public (PP, par dose) vs EUTHYROX®, Tiroxint® et Tiroxint® Solution.²

Références: 1. ELTROXIN®-LF information professionnelle actuelle sur www.swissmedicinfo.ch. 2. Liste des spécialités, Office fédéral de la santé publique sur www.spezialitaetenliste.ch. 3. IQVIA Sell-in national, APO/SDA/SPI, H03A Schilddrüsenpräparate, Jan-Dec 2020.

ELTROXIN®-LF (sans lactose) Principe actif: Lévothyroxine sodique. **Indication:** Hypothyroïdie/crétinisme. **Posologie:** Adultes de moins de 50 ans: 0,05 à 0,1 mg/jour. Patients de plus de 50 ans ou souffrant de cardiopathie ou d'insuffisance thyroïdienne sévère: 0,025 mg/jour. Augmentation progressive environ toutes les 3-4 semaines. Enfants jusqu'à 12 années: Voir l'information professionnelle pour la posologie. **Contre-indications:** Hyperthyroïdie, infarctus du myocarde récent, angine de poitrine sévère, insuffisance cardiaque associée à une fréquence cardiaque accrue, hypersensibilité à la lévothyroxine, troubles de la fonction cortico-surrénale non traités. ELTROXIN®-LF n'est pas indiqué au traitement de l'obésité. **Précautions:** Insuffisance cardiaque, hypertension, troubles de la fonction hypophysio-surrénalienne, autonomie de la thyroïde, insuffisance coronarienne: ELTROXIN®-LF simultanément avec catécholamines (adrénaline), diabète. **Grossesse:** Le traitement avec ELTROXIN®-LF ne doit pas être interrompu. **Allaitement:** Il est peu probable que des doses physiologiques aient des effets néfastes sur le nourrisson. **Effets indésirables:** En cas d'augmentation trop rapide de la posologie lors de l'instauration du traitement ou en cas de posologie trop élevée: nervosité, insomnie, diarrhée, glycosurie, tremblement, adynamie, sueurs, céphalées, amaigrissement rapide, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, troubles pectangineux. Une insuffisance cardiaque latente peut apparaître. **Interactions:** Médicaments contenant de l'aluminium ou du fer, carbonate de calcium, sucralfate, colestyramine, contraceptifs oraux, sels de lithium, iodes, inducteurs des enzymes hépatiques, carbamazépine, phénytoïne, amiodarone, propranolol, antidiabétiques, anticoagulants, glycosides cardiaques, catécholamines, sympathicomimétiques, antidépresseurs tricycliques. **Présentation:** Comprimés à 0,05 mg: 100*, comprimés à 0,1 mg: 100*, catégorie de vente B, *admis aux caisses. **Pour de plus amples informations,** consultez www.swissmedicinfo.ch ou contactez Alfasigma Schweiz SA, 4800 Zofingen.

Congrès ESMO

Nouvelles thérapies pour les tumeurs rares

Des progrès thérapeutiques ont également été réalisés pour des types de tumeurs rares. Des études sur l'immunothérapie combinée du mésothéliome métastatique et du très rare phéochromocytome et paragangliome malin (MPPGL) ont notamment été présentées lors du congrès ESMO de cette année. L'adagrasib, un inhibiteur de KRAS^{G12C}, a montré des résultats encourageants dans le traitement du cancer colorectal avancé muté par KRAS^{G12C}.

Rapport de congrès | Dre méd. Eva Ebnöther

● L'association de deux médicaments d'immunothérapie, le nivolumab (Opdivo®) et l'ipilimumab (Yervoy®), offre aux patient·e·s atteint·e·s de mésothéliome pleural malin (MPM) inopérable un avantage de survie durable et à long terme par rapport à la chimiothérapie, confirme une analyse actualisée à trois ans de l'étude CheckMate-743¹. Après trois ans, 23% des patient·e·s ayant reçu une immunothérapie combinée étaient encore en vie (41% après 2 ans), contre 15% des patient·e·s dans le groupe de la chimiothérapie (27% après 2 ans). « Les données actuelles confirment la combinaison nivolumab plus ipilimumab comme traitement standard du MPM inopérable, indépendamment de l'histologie », a déclaré la Pre Solange Peters, Lausanne, actuelle présidente de l'ESMO. Les données à deux ans de l'étude avaient montré une survie globale médiane (SGm) de 18,1 mois avec le traitement combiné, contre 14,1 mois seulement avec la chimiothérapie (amélioration de la SG de 26%).

Un bénéfice a également été observé chez les patient·e·s qui ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires liés au

traitement, ce qui indique que l'arrêt ne semble pas avoir d'impact négatif sur les bénéfices à long terme. Pre. Peters a rappelé que l'étude portait sur des personnes qui n'avaient pas reçu de traitement systémique auparavant et qui présentaient un bon statut de performance.

Immunothérapie combinée pour le mésothéliome

Au total, 605 patient·e·s ont été inclus·e·s. Elles/Ils ont reçu soit du nivolumab plus de l'ipilimumab pendant deux ans au maximum, soit six cycles de pémétréxed plus du cisplatine ou du carboplatine. L'âge moyen était de 69 ans, 77% étaient des hommes. L'analyse des sous-groupes a montré que l'immunothérapie combinée était bénéfique indépendamment de l'âge, du sexe, de la performance et du statut tabagique.

Cependant, la nouvelle analyse suggère que l'amélioration de la SG dépend de l'expression de PD-L1: le *hazard ratio* pour l'immunothérapie combinée vs. la chimiothérapie était de 0,71 pour les personnes avec une expression $\geq 1\%$, et de 0,99 pour les personnes avec une

expression $< 1\%$. « L'effet du nivolumab plus l'ipilimumab était identique dans les deux groupes d'expression de PD-L1, mais les participant·e·s à l'étude avec une expression $< 1\%$ ont obtenu de bien meilleurs résultats dans la branche chimiothérapie », a expliqué la Pre. Peters.

La survie sans progression de la maladie PFS était presque identique dans les deux groupes de patient·e·s. Cependant, après 36 mois, 14% des patient·e·s sous traitement combiné n'avaient pas connu de progression de la maladie, contre seulement 1% des patient·e·s dans le groupe chimiothérapie. 28% des personnes sous traitement combiné ont continué à répondre au traitement après 36 mois, contre 0% dans le groupe chimiothérapie. Les taux d'événements indésirables (EI) liés au traitement, quel que soit le degré, étaient similaires dans les deux groupes. Toutefois, les taux d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient plus élevés dans le cadre de l'immunothérapie (17% pour les événements de tout grade et 13% pour les événements de grade 3-4, contre respectivement 8% et 5% dans le cadre de la chimiothérapie).

Pembrolizumab contre le cancer avancé du col de l'utérus

Le nouveau standard de traitement pour les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastaté devrait être le pembrolizumab en plus de la chimiothérapie au bévacizumab. Les données de l'étude KEYNOTE-826 montrent que le fait d'ajouter l'inhibiteur de point de contrôle pembrolizumab (Keytruda®) à la chimiothérapie standard – avec ou sans bevacicizumab – réduit d'environ un tiers le risque de progression de la maladie et de décès². Le bénéfice du pembrolizumab a été observé aussi bien dans la population globale de l'étude que chez les patientes présentant des taux de PD-L1 plus élevés, mais pas chez les patientes présentant des tumeurs PD-L1 négatives.

L'immunothérapie par les inhibiteurs de PD-1 s'est avérée efficace en monothérapie en deuxième ou troisième ligne de traitement chez les patientes atteintes d'un cancer avancé du col de l'utérus, mais il n'existait jusqu'à présent aucune donnée sur l'addition de ces agents à la chimiothérapie. Dans KEYNOTE-826, 617 patientes ont reçu du pembrolizumab 200 mg ou un placebo toutes les trois semaines pendant un maximum de 35 cycles plus une chimiothérapie à base de platine, avec du bevacizumab en plus, à la discrétion de l'investigateur. Les patientes ont été classées en fonction de leur statut PD-L1: PD-L1-CPS <1, 1-10 ou ≥10.

Dans la plupart des sous-groupes, l'addition de pembrolizumab a été associée à une amélioration de la PFS. Après un suivi médian de 22 mois, le taux de PFS à 12 mois chez les patientes présentant un PD-L1-CPS ≥1 était de 45,5% dans le groupe pembrolizumab et de 34,1% dans le groupe placebo (HR pour la progression sous pembrolizumab 0,62; $p < 0,001$). Chez les patientes présentant un CPS PD-L1 ≥10, les taux respectifs de PFS étaient de 44,6% et 33,5% (HR 0,58; $p < 0,001$).

Les taux de SG à 12 et 24 mois étaient respectivement de 75,3% et 53% chez les patientes avec PD-L1-CPS ≥1 et pembrolizumab, et de 63,1% et 41,7% avec le placebo. Dans le groupe de patientes

avec PD-L1-CPS <1, l'ajout de pembrolizumab n'a pas montré d'efficacité. Les événements indésirables de grade ≥3 les plus fréquents étaient l'anémie et les neutropénies.

Phéochromocytome malin progressif

Pour la première fois, une étude randomisée a été menée sur le très rare phéochromocytome et paragangliome malin (MPPGL)³. Son incidence est inférieure à 1/1 million de personnes dans le monde. Comme il s'agit d'une tumeur fortement vascularisée, un comité d'experts a décidé en 2008 que le sunitinib (Sutent®) devait faire l'objet d'une étude. 78 patient-e-s ont été inclus-e-s dans l'étude pendant huit ans; 39 ont reçu du sunitinib et 39 un placebo. Le sunitinib s'est avéré efficace, la PFS à 12 mois était de 35,9% dans le groupe sunitinib et de 18,9% dans le groupe placebo. La PFS médiane était de 8,9 mois sous sunitinib et de 3,6 mois sous placebo. Des effets secondaires de grade 3 ou plus ont été observés chez 54% des personnes du groupe sunitinib et 49% du groupe placebo.

Conclusion: cette première étude randomisée dans le domaine du MPP présente le niveau de preuve le plus élevé jamais atteint dans ce type de cancer. Le sunitinib devient ainsi une option de première ligne pour les patients atteints de MPP progressive.

Cancer colorectal avec mutation de KRAS^{G12C}

Une mutation KRAS^{G12C} peut être détectée chez 3 à 4% des patient-e-s atteint-e-s de cancer colorectal métastatique (mCRC). Dans ce cas, le cétuximab est moins efficace que chez les autres patient-e-s atteint-e-s de CCRm. L'adagrasib, un inhibiteur de KRAS^{G12C}, se lie de manière irréversible et sélective à KRAS^{G12C}, de sorte que la mutation reste inactive. L'étude de phase I/II KRYSTAL-1 évalue l'adagrasib dans différentes tumeurs solides, non résécables ou métastasées. Des données sur le traitement du mCRC muté KRAS^{G12C} avec adagrasib ou adagrasib plus cetuximab ont été présentées pour la première fois au congrès de l'ESMO⁴.

46 patient-e-s avec en moyenne trois traitements antérieurs ont reçu l'adagrasib en monothérapie, 32 patient-e-s ont reçu de l'adagrasib+cétuximab. Dans le groupe en monothérapie, le taux de réponse était de 22%. Une maladie stable a été obtenue chez 64%, le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 87%. La réponse a duré en moyenne 4,2 mois, la PFS médiane était de 5,6 mois. Dans le groupe recevant le traitement combiné, un taux de réponse de 43%, une maladie stable à 57% et un DCR de 100% ont été atteints. Des effets secondaires liés au traitement sont survenus chez tous les participant-e-s à l'étude, 16% des patient-e-s ayant des effets secondaires de grade 3 ou 4. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions gastro-intestinales telles que diarrhée, nausées et perte d'appétit.

L'adagrasib en monothérapie et en association avec le cétuximab a donné des résultats prometteurs en termes de réponse et de contrôle de la maladie, avec un profil d'innocuité gérable, chez des patient-e-s atteint-e-s de mCRC muté KRAS^{G12C} fortement prétraité-e-s. La combinaison adagrasib+cétuximab est également étudiée dans l'étude de phase III KRYSTAL-10 en tant que traitement de deuxième ligne par rapport à la chimiothérapie seule chez des patients atteints de mCRC et de KRAS^{G12C} muté. O

Source | Congrès ESMO, virtuel, 16-21 septembre 2021.

Bibliographie

- ¹Peters S, et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab vs chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. ESMO LBA65. Ann Oncol 2021; 32 (suppl_5): S1283-S1346.
- ²Colombo N, et al.: Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385(20): 1856-1867.
- ³Baudin E, et al.: First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): An academic double-blind trial investigating sunitinib. ESMO Abs 5670_PR.
- ⁴Weiss J, et al.: KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as monotherapy or combined with cetuximab (Cetux) in patients with colorectal cancer harboring a KRAS^{G12C} mutation. ESMO LBA6

Gestion multifactorielle des patient·e·s atteint·e·s de sclérose en plaques

Options pour une évaluation différenciée de la cognition et de l'atrophie cérébrale

● **Les facteurs tels que l'atrophie cérébrale et les troubles cognitifs prennent de plus en plus d'importance dans la prise en charge des patient·e·s atteint·e·s de sclérose en plaques (SEP). Lors d'un symposium dirigé par le Pr. Andrew Chan, Berne, la Pre. Iris-Katharina Penner, Dre en psychologie, Düsseldorf, a expliqué comment les performances cognitives devraient être évaluées et suivies. La Dre Anke Salmen, privat-docent, Berne, a décrit comment les techniques modernes pourraient contribuer à évaluer l'ampleur d'une atrophie cérébrale de manière standardisée et différenciée. Au début du symposium, le Pr. Xavier Montalban, Barcelone, a expliqué comment la pandémie de COVID-19 a modifié la routine clinique dans le centre catalan de la SEP.**

En 2020, le lock-down et le manque de ressources en personnel et en locaux ont imposé au Pr. Xavier Montalban (Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya, Barcelone) et à ses collaborateurs et collaboratrices de trouver de nouvelles solutions pour continuer à offrir à leurs patient·e·s atteint·e·s de SEP des soins personnalisés et de haute qualité. Ils recourent notamment pour cela aux possibilités offertes par les technologies de communication modernes.

Nouvelles méthodes de prise en charge

Comme l'a expliqué le Pr. Montalban, en raison de la pandémie, environ 40% de toutes les consultations de 2020 ont été effectuées par téléphone ou par vidéoconférence. « Actuellement, la part des consultations virtuelles se situe toujours entre 40 et 45% et nous souhaitons la maintenir à ce niveau à l'avenir », a-t-il indiqué. Les programmes de réadaptation du centre SEP ont été totalement suspendus pendant une courte période lors de la première vague de la pandémie, puis remplacés par des télé-évaluations et des vidéoconférences individuelles ou de groupe. « Nous savons aujourd'hui que les interventions basées sur le web sont aussi efficaces que les thérapies en face à face, et que les patients sont tout aussi satisfaits de ce nouveau type de prise en charge », selon le Pr. Montalban.

« Mais l'un des plus grands changements apportés par le COVID-19 dans la prise en charge des personnes atteintes de SEP est sans doute le fait qu'ils reçoivent tous un vaccin contre le coronavirus avant d'entreprendre un traitement de fond », a déclaré l'orateur. En résumé, le Pr. Montalban a déclaré : « Les différentes mesures virtuelles ne remplaceront certainement pas le contact personnel en face à face, même dans la période

suivant la pandémie. Mais elles constituent un complément bienvenu et apprécié. »

Test spécifique d'évaluation des déficits cognitifs

La deuxième intervenante du symposium, la Pre. Iris-Katharina Penner, Dre en psychologie (Département de neurologie, Université Heinrich Heine, Düsseldorf), a souligné en introduction l'importance des troubles cognitifs chez les personnes atteintes de SEP : « Des déficits cognitifs sont présents chez 40 à 50% des patients. » Comme d'autres symptômes neuropsychiatriques de la SEP, notamment la fatigue et la dépression/l'anxiété, influencent les fonctions cognitives, il est important de tenir également compte de ces facteurs lors de l'évaluation des performances cognitives. « De plus, nous savons grâce à de nombreuses études que tous ces symptômes affectent la qualité de vie des personnes atteintes de SEP, ainsi que leur aptitude au travail », a-t-elle souligné.

Le score EDSS n'est pas adapté à l'évaluation des troubles cognitifs. Une étude portant sur plus de 16 000 patient·e·s atteint·e·s de SEP a montré qu'avec un score EDSS de 0 à 3, des problèmes cognitifs et des limitations de la productivité étaient déjà présents chez une grande partie des participant·e·s¹. L'entretien clinique, l'examen neurologique standard et l'auto-déclaration par les personnes touchées ne sont pas non plus suffisamment sensibles pour évaluer les troubles cognitifs^{2,3}. Les troubles cognitifs des patient·e·s atteint·e·s de SEP entraînent des altérations spécifiques telles qu'une diminution de la vitesse de traitement de l'information, des problèmes d'attention, des troubles de la mémoire à court terme et de l'apprentissage ainsi qu'une diminution des capacités multitâches, dont l'évaluation nécessite des tests adaptés. « En conséquence, pour évaluer les déficits cognitifs de vos patient·e·s atteint·e·s de SEP, n'utilisez jamais un test de démence » a souligné la Pre. Penner. Le BICAMS (*Brief Cognitive Assessment for MS*), qui se compose du SDMT (*Symbol Digital Modalities Test*), du BVMT-R (*Brief Visuospatial Memory Test Revised*) et du CVLT-II (*California Verbal Learning Test II*), est en revanche spécifiquement recommandé pour les personnes atteintes de SEP⁴. « La réalisation de ces tests dure au total 20 minutes », a expliqué l'oratrice. « Si, en pratique, on n'a pas le temps de procéder à l'ensemble de l'évaluation, il est possible de n'effectuer que le SDMT et le BVMT-R. En dix minutes, ils permettent d'évaluer les troubles cognitifs avec une fiabilité comparable. »

Répéter l'évaluation chaque année

Le statut cognitif des patient·e·s atteint·e·s de SEP ne devrait pas être évalué qu'une seule fois, mais régulièrement (p. ex. une fois par an) à partir du moment où la SEP est diagnostiquée. « La cognition peut ainsi nous servir de biomarqueur pour l'identification des personnes atteintes de SEP, qui présentent un risque élevé de progression de leur handicap », a expliqué la Pre. Penner. Un travail italien a montré que les patient·e·s qui présentaient déjà des troubles cognitifs au moment du diagnostic de SEP étaient ceux/celles dont l'évolution de la maladie était la plus agres-



Pr. Xavier Montalban
Centre d'Esclerosi
Múltiple de Catalunya,
Barcelone



Dre Anke Salmen
privat-docent,
Hôpital de l'Île, Berne



Pre. Iris-Katharina Penner
Dre en psychologie,
Département de neurologie,
Universität Heinrich Heine,
Düsseldorf

sive en termes de progression du handicap⁵. « Je pense que ces connaissances devraient également être prises en compte dans le choix du traitement le plus approprié », a déclaré l'oratrice.

Une revue non systématique de la littérature a montré que les personnes atteintes de SEP secondaire progressive (SEP-SP) présentaient une diminution plus importante de la vitesse de traitement de l'information, évaluée par le SDMT, ainsi que de la mémoire visuelle à court terme et de l'apprentissage (BVMT-R)⁶. « Lorsque les performances cognitives sont régulièrement évaluées, une baisse notable dans ces deux domaines pourrait indiquer un début de conversion d'une SEP évoluant par poussées en une SEP-SP », a expliqué la Pre. Penner. Pour conclure, elle a indiqué qu'en raison de l'importance des déficits cognitifs pour les personnes atteintes de SEP, la Société allemande de neurologie préconise dans ses recommandations nationales une évaluation cognitive annuelle⁷.

De nouvelles techniques améliorent l'évaluation de l'atrophie cérébrale

Enfin, la conférence de la Dre Anke Salmen, privat-docent (Hôpital de l'Île, Berne) a abordé le thème de l'atrophie cérébrale dans la SEP. Des études ont montré que le volume du cerveau des personnes atteintes de SEP diminue davantage au fil des ans que celui des personnes en bonne santé dans le cadre du vieillissement⁸. « Une atrophie cérébrale peut être mise en évidence dans tous les sous-types de SEP, mais son ampleur varie fortement », a-t-elle souligné. C'est pourquoi il n'existe pas encore de valeurs standardisées qui permettraient par exemple de classer correctement l'effet d'un traitement sur l'atrophie cérébrale.

Mais peu à peu de nouvelles techniques, comme l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA), font leur apparition dans l'évaluation et la quantification d'une atrophie cérébrale. « Cela permet par exemple d'évaluer l'ampleur d'une atrophie cérébrale dans différentes régions du cerveau et de montrer aussi comment elle évolue sur une période donnée, sous l'effet d'un traitement de fond », a expliqué la Dre Salmen. Il a ainsi également été possible de constater que, dans les deux études SUNBEAM et RADIANCE, par rapport à l'interféron bêta 1a (30 µg i.m. une fois par semaine), le traitement par Zeposia[®] (ozanimod, 0,92 mg une fois par jour) entraînait une diminution significativement plus faible après 12 et 24 mois du volume cérébral total, ainsi que du volume de la substance grise corticale et du thalamus⁹⁻¹¹. « L'effet de l'ozanimod sur le volume de la substance grise corticale s'est alors avéré nettement plus important que l'effet sur le volume total du cerveau. Sans ces nouvelles techniques, nous n'aurions pas obtenu cette importante information », a estimé l'oratrice. « Nous

savons aujourd'hui aussi que différentes fonctions cognitives sont altérées selon la zone du cerveau touchée ». Il est donc d'autant plus important de développer des méthodes standardisées et utilisables aussi dans la routine clinique pour l'évaluation différenciée de l'atrophie cérébrale. Le taux sérique des chaînes légères de neurofilaments (sNfL) pourrait également jouer un rôle dans ce cadre. « Des études de suivi ont montré que le taux initial de sNfL était corrélé avec la variation en pourcentage du volume cérébral sur cinq ans. Plus ce taux est élevé, plus la perte de volume cérébral est importante », a mentionné la Dre Salmen. À l'avenir, il serait envisageable de développer des scores composés, incluant des marqueurs comme les sNfL et des paramètres basés sur l'IA. O

Bibliographie

- ¹ Kobelt G, et al.: New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017; 23: 1123-1136.
- ² Kalb R, et al.: Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler* 2018; 24: 1665-1680.
- ³ Romero K, et al.: Neurologists' accuracy in predicting cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 291-295.
- ⁴ Langdon DW, et al.: Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18: 891-898.
- ⁵ Pitter M, et al.: Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler* 2017; 23: 848-854.
- ⁶ Penner IK, et al.: Neuropsychological and MRI diagnostics in secondary progressive multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2021; 92(12): 1293-1301.
- ⁷ Penner IK, et al.: Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose. *DGNeurologie* 2021; 4: 184-186.
- ⁸ Giovannoni G, et al.: Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9 Suppl 1: S5-S48.
- ⁹ Information professionnelle Zeposia[®] (ozanimod). www.swissmedicinfo.ch, mise à jour juillet 2020.
- ¹⁰ Comi G, et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(supplementary appendix): 1009-1020.
- ¹¹ Cohen JA, et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(supplementary appendix): 1021-1033.

Mentions légales

Ce rapport spécial a été financé par Bristol-Myers Squibb SA, Steinhausen

Rapport de congrès: Dre Thérèse Schwender

Rédaction: Séverine Bonini

Source: Symposium satellite « Rethinking Routines in Multiple Sclerosis Management ». Réunion annuelle de la Société Suisse de Neurologie (SSN), Interlaken, 18 novembre 2021

Information professionnelle Zeposia[®] voir page 72

© medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2022

2084-CH-2200001, 01.2022

EN PREMIÈRE INTENTION
DANS LA SEP-RR



ZEPOSIA®

Le modulateur sélectif des S1PR de nouvelle génération

- **Efficacité élevée** grâce à la modulation ciblée des récepteurs S1P₁ et S1P₅¹⁻⁴
- **Un profil de sécurité favorable*** comparable à l'IFN β-1a¹⁻⁴
- **Une bonne tolérance** avec un faible taux d'interruptions¹⁻³
- **Une utilisation simple** avec un démarrage facile**, 1 gélule par jour¹

* Sur la base de deux études de phase 3 avec plus de 2'600 patients.^{2,3}

** Surveillance après la première administration (FDO) uniquement chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

ZEPOSIA® – Protéger ce qui est important.

Plus d'informations sur www.zeposia.ch

FDO = surveillance après la première administration, IFN = interféron, SEP-RR = sclérose en plaques récurrente-rémittente, S1PR = récepteurs de la sphingosine-1-phosphate

Références: 1. Information professionnelle ZEPOSIA®, www.swissmedinfo.ch, mise à jour juillet 2020. 2. Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009–1020. 3. Cohen JA et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021–1033. 4. Rasche L et al. Ozanimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(18):2073–2086.

Information professionnelle abrégée pour Zeposia® ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, se référer à l'information professionnelle de ZEPOSIA® disponible sous www.swissmedinfo.ch. I : Zeposia® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente (SEP). D : gélule 0,23/0,46/0,92 mg une fois par jour (qd), prise par voie orale. Régime d'escalade de dose : J1–4 : 0,23 mg qd ; J5–7 : 0,46 mg qd ; J8+ : 0,92 mg qd. C : Hypersensibilité à l'ozanimod ou à un des excipients ; chez les patients qui ont subi un infarctus du myocarde (IM) au cours des 6 derniers mois, une angine instable, un accident vasculaire cérébral, une crise ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV ; chez les patients qui ont des antécédents ou la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire (AV) de type II du deuxième degré ou d'un bloc AV du troisième degré ou d'un syndrome des sinus malades, sauf si le patient a un stimulateur cardiaque fonctionnel ; chez les patients souffrant d'apnée du sommeil sévère non traitée ; état immunodéficient ; chez patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris ceux qui reçoivent actuellement un traitement immunosuppresseur ou sont immunodéprimés ; infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose) ; tumeur maligne active ; insuffisance hépatique sévère ; œdème maculaire actif ; grossesse. MP : Avant le début du traitement : examen cardiaque (ECG), test de la fonction hépatique, hémogramme complet, examen ophtalmologique chez les patients diabétiques, uvéite ou ayant des antécédents de maladie de la rétine, médicaments actuels et antérieurs ; surveillance recommandée chez les patients ayant des problèmes cardiaques préexistants. Il peut y avoir une diminution temporaire de la fréquence cardiaque pendant la première dose de Zeposia®. Des augmentations des aminotransférases sont possibles. Zeposia® a un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients à un risque d'infection. Un hémogramme complet actuel recommandée régulièrement pendant le traitement. Arrêtez le traitement si le nombre total de lymphocytes est < 0,2 x 10⁹/l. Vaccination contre le VZV recommandée chez les patients sans immunité documentée ≥ 1 mois avant le début ; examiner les patients présentant des symptômes d'œdème maculaire en ophtalmologie. Surveillez régulièrement la pression artérielle pendant le traitement. EI : Très fréquent (≥ 10 %) : rhinopharyngite. Fréquent (≥ 1 %, < 10 %) : pharyngite, infection des voies respiratoires virales, infection des voies urinaires, lymphopénie, bradycardie, hypertension, hypotension orthostatique, alanine aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée. P : Zeposia® 0,23 mg/0,46 mg : 7 gélules (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg) pack d'initiation ; Zeposia® 0,92 mg : 28 gélules. Liste B. Les informations professionnelles complètes sont publiées sur www.swissmedinfo.ch. Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, CH-6312 Steinhausen. Statut de l'information : Juillet 2020.

2084-CH-2100016, 06.2021

 **ZEPOSIA®**
1x/jour | ozanimod

 Bristol Myers Squibb™

Diagnostic différentiel de la SEP

C'est clairement une SEP ! Ou peut-être pas ?

Le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP) n'est pas toujours facile et les erreurs de diagnostic sont relativement fréquentes. Lors du congrès ECTRIMS, la Pr. Celia Oreja-Guevara, directrice de la clinique de la SEP à l'hôpital universitaire San Carlos de Madrid (Espagne), et le Pr. Aksel Siva, directeur de la clinique de la SEP à l'université d'Istanbul (Turquie), se sont penchés sur les « MS-Mimics » et les diagnostics différentiels de la SEP.

Rapport du congrès | Dre méd. Eva Ebnöther

- Le nombre de diagnostics erronés de SEP dépend fortement du pays et des pratiques médicales, par exemple cela dépend si une IRM est systématiquement effectuée en cas de suspicion de SEP. Les diagnostics alternatifs les plus fréquents, chez les patient-e-s pour qui une SEP a été diagnostiquée à tort, sont les suivants :
 - Lésions de la substance blanche (LSB) non spécifiques : Le diagnostic erroné de la SEP est généralement posé en raison de lésions visibles à l'IRM et qui ne sont pas examinées davantage. Souvent, les patient-e-s se présentent avec des symptômes neurologiques non spécifiques, par exemple des maux de tête.
 - Maladie des petits vaisseaux cérébraux : Celle-ci concerne généralement plutôt les personnes âgées.
 - Migraine : Là encore, l'erreur de diagnostic repose souvent sur une IRM réalisée pour des maux de tête et qui révèle des lésions. « Mais la plupart du temps, les lésions migraineuses peuvent être facilement distinguées des lésions de SEP », a expliqué la Pr. Oreja. « Les lésions migraineuses sont plus petites, rondes (non ovales), antérieures (non postérieures ou paraventriculaires) et sous-corticales ». De nombreuses petites lésions sous-corticales indiquent une migraine ou une maladie des petits vaisseaux, et non une SEP. Les lésions résultant de migraines restent généralement stables au fil des années, tandis que de nouvelles lésions apparaissent dans le cas de la SEP.
 - Maladies psychiatriques¹.

Qui connaît les critères de McDonald ?

Une enquête en ligne menée aux États-Unis auprès de 160 médecins, dont 72 internes en neurologie (NR) et 88 spécialistes de la sclérose en plaques (SSEP), a permis de déterminer si les

[ENCADRÉ 1] MS-Mimics (Maladies avec des lésions multiples du SNC)

Néoplasies et maladies lymphoprolifératives	- Métastases tumorales - Glioblastome multifocal - Lymphome du SNC
Maladies inflammatoires	- Vascularite primaire du SNC - Vascularites systémiques avec atteinte du SNC - Maladies auto-immunes systémiques avec atteinte du SNC
Maladies infectieuses	- Toxoplasmose - Neuroborréliose - Tuberculose - Cysticercose, échinococcose (infestation par le ver solitaire) - Leucoencéphalopathie multifocale progressive - Autres infections du SNC
Maladies granulomateuses	- Neurosarcoïdose

participant-e-s avaient bien compris les critères de McDonald et s'ils étaient capables de les appliquer². Les médecins ont été interrogés sur les syndromes qu'ils avaient identifiés à tort comme typiques de la SEP. Ils comprennent :

- Myélopathie transversale complète avec troubles moteurs et sensoriels bilatéraux (NR : 32%, SSEP : 15%),
- Vomissements persistants/nausées/hoquet (NR : 20%, SSEP : 5%),
- Névrite optique bilatérale/névrite optique unilatérale avec mauvaise récupération de l'acuité visuelle (NR : 17%, SSEP : 10%). →

[ENCADRÉ 2] «Red flags» concernant le diagnostic de SEP

- Âge supérieur à 55 ans ou inférieur à 10 ans
- Début des symptômes aigu
- Pas de symptômes typiques
- Anamnèse familiale
- Examen neurologique normal
- IRM normale
- LCR normal

[ENCADRÉ 3] Symptômes de la NMOSD et de la MOGAD

NMOSD

- Névrite optique
- Myélite
- Syndrome de l'area postrema
- Autres syndromes cérébraux
- Narcolepsie symptomatique ou syndrome diencéphalique aigu
- Lésions cérébrales typiques de la NMOSD

MOGAD

- Névrite optique
- Myélite
- Encéphalite du tronc cérébral
- Encéphalomyélite aiguë ou multiphasique disséminée (ADEM / MDEM)
- Encéphalite corticale cérébrale
- Implication des nerfs crâniens

Les lésions périventriculaires à l'IRM ont été correctement détectées par 39% des NR et 52% des SSEP, les lésions juxta-corticales par 28% des NR et 53% des SSEP. Les régions mal identifiées lors de l'évaluation par l'IRM comprenaient notamment le nerf optique (NR : 31%, SSEP : 26%) et la substance blanche sous-corticale (NR : 11% NR et SSEP : 18%). La majorité des participant-e-s ont évalué des symptômes neurologiques antérieurs non spécifiques sans preuve objective d'une lésion du SNC comme preuve d'une manifestation clinique des symptômes de SEP. Solomon et al. ont conclu que les critères de McDonald sont souvent mal compris et mal appliqués. Une meilleure information sur ces critères permettrait d'éviter les erreurs de diagnostic de la SEP.

Exclure d'autres diagnostics

Le diagnostic de la SEP nécessite l'exclusion de maladies qui pourraient mieux expliquer les résultats cliniques et paracliniques. Aucune procédure systématique pour l'exclusion des diagnostics alternatifs n'a encore été définie, mais il existe un document de consensus à ce sujet³. Il contient notamment :

- des indications sur les signaux d'alerte cliniques et paracliniques qui suggèrent des diagnostics alternatifs ;
- une définition plus précise des « syndromes cliniquement isolés » (SCI), qui sont souvent la première manifestation de la SEP et d'autres maladies ;
- des algorithmes pour le diagnostic de trois SCI fréquents associés à la SEP dans les nerfs optiques, le tronc cérébral et la moelle épinière ;
- des schémas de classification et critères de diagnostic des maladies inflammatoires démyélinisantes idiopathiques du SNC.

« Bien que cette publication date déjà d'une douzaine d'années, les algorithmes qu'elle contient sont toujours d'actualité », a souligné la Pr. Oreja. « Ils sont par exemple très utiles pour évaluer les personnes souffrant d'une névrite optique ou d'un syndrome isolé du tronc cérébral. »

Le Pr. Siva a examiné dans sa propre étude les « MS-Mimics » les plus fréquents, c'est-à-dire des maladies avec des lésions multiples du SNC [ENCADRÉ 1]⁴. Il a défini des *red flags* (signaux d'alerte) : Si ces facteurs sont présents, le diagnostic de SEP ne doit être posé qu'après un examen très minutieux [ENCADRÉ 2]. Il s'agit par exemple d'un début brutal des symptômes, ce qui n'arrive pratiquement jamais dans le cas de la SEP.

Diagnostics différentiels importants : NMOSD et MOGAD

Les maladies du spectre optique de la neuromyérite (NMOSD) et les maladies associées aux anticorps MOG (MOGAD) sont des diagnostics différentiels importants, bien que rares, de la SEP. Ces deux syndromes évoluent également en général par poussées. Il existe toutefois des différences importantes par rapport à la SEP. Les MOGAD touchent souvent les enfants et les adolescents. En ce qui concerne les NMOSD, l'âge moyen de survenue de la maladie est de 40 ans (30 ans pour la SEP). Le début des symptômes est souvent aigu ou subaigu dans la NMOSD et la MOGAD, et les déficits neurologiques ne régressent pas après la poussée comme c'est généralement le cas dans la SEP [ENCADRÉ 3]. En outre, la NMOSD s'accompagne souvent d'une comorbidité avec une maladie auto-immune systémique. Les symptômes du tronc cérébral au niveau de l'area postrema, tels que les nausées, les vomissements et le hoquet inextinguible, sont typiques de la NMOSD, alors que les convulsions ne sont présentes que dans la MOGAD^{5,6}.

Les différences à l'IRM et la détection d'anticorps spécifiques contre l'aquaporine-4 (NMOSD séropositive à l'anticorps AQP4) ou la glycoprotéine des oligodendrocytes de la myéline (maladie associée aux anticorps MOG) sont décisives pour le diagnostic. La détection d'anticorps devrait être demandée, entre autres, chez les patient-e-s présentant les caractéristiques suivantes :

- lésions inflammatoires démyélinisantes atypiques du SNC ;
- symptômes atypiques de la SEP malgré des lésions à l'IRM qui semblent être typiques de la SEP ;
- syndromes atypiques et lésions IRM atypiques ;
- symptômes touchant le SNC apparaissant en présence d'une maladie auto-immune systémique. O

Source | Symposium « Meet the Expert 3: Differential diagnosis: atypical MS and MS mimics », ECTRIMS 2021, virtuel, 15 octobre 2021.

Bibliographie

- Solomon A, et al. : « Undiagnosing » multiple sclerosis: the challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology* 2012; 78(24): 1986-1991.
- Solomon A, et al. : Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria *Mult Scler* 2021; 27(2): 250-258.
- Miller DH, et al. : Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1157-1174.
- Siva A, et al. : Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018; 36: 69-117.
- Jarius S, et al. : Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 85.
- Marignier R, et al. : Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021; 20: 762-772.



+++ MAVENCLAD® – Réponse protectrice des anticorps à la vaccination COVID-19 pendant le traitement¹ +++

Traitement oral de reconstitution immunitaire par MAVENCLAD®

- **Efficacité durable**, qui perdure au-delà de la durée d'administration²
- **Profil de sécurité bien établi**; 13 années d'expérience clinique et plus de 35 000 patients³
- **Liberté thérapeutique et flexibilité**:²
 - 20 jours de traitement* – 4 années d'efficacité
 - Planification de grossesse envisageable dès 6 mois après la dernière prise de l'année 2
 - Prise courte*, orale, à domicile et nécessitant une surveillance simple[#]

 **MAVENCLAD®**
cladribine comprimés

* 16 à 20 jours, selon le poids corporel, 20 comprimés maximum. * 3 analyses de sang l'année 1, 2 l'année 2.

Références: **1** Achiron, A. et al. (2021). Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord*. January 2021. **2** Information professionnelle MAVENCLAD®, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour de l'information juin 2021. **3** Giovanni G et al. Post-Approval Safety of Cladribine Tablets With Particular Reference to COVID-19 Outcomes: An Update. *Poster P766*. ECTRIMS 2021; 13–15 October 2021 [Accessed 15.10.21].

MAVENCLAD® (10 mg de cladribine).

I: Patients adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente très active, définie par des constats cliniques ou d'imagerie médicale. **PO:** Dose de 3,5 mg/kg de poids corporel, répartie sur 2 ans sous forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. **CI:** Hypersensibilité à la cladribine ou à l'un des excipients. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection sévère active, infection chronique active (p.ex. tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement chez les patients immunodéprimés. Présence d'un cancer actif. Antécédent de leucoencéphalopathie multifocale progressive. Insuffisance rénale modérée ou sévère. Enfants et adolescents de moins de 18 ans. Grossesse et allaitement. **PR:** De façon générale: non recommandé chez les patients dont la maladie est inactive ou stabilisée sous un traitement établi. Ne pas administrer plus de 2 cycles de traitement annuels en 4 ans. **Surveillance hématologique:** le taux de lymphocytes doit être vérifié avant le début du traitement par Mavenclad les années 1 et 2 ainsi que 2 et 6 mois après le début de chaque cycle de traitement administré. **Infections:** La cladribine peut affaiblir les défenses immunitaires du patient et éventuellement accroître le risque d'infections. Les patients dont le taux de lymphocytes est inférieur à 500 cellules/mm³ doivent être surveillés activement quant aux signes et symptômes d'infections, en particulier du zona. **Affections malignes:** La cladribine interfère avec la synthèse d'ADN et a un effet immunosuppresseur. **Fonction hépatique:** Les signes cliniques d'un éventuel trouble de la fonction hépatique doivent faire l'objet d'examen approfondis et le traitement par Mavenclad doit être le cas échéant arrêté provisoirement ou définitivement. En cas d'anomalie aux analyses de laboratoire, une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques est nécessaire. **Contraception:** Des méthodes fiables de contraception doivent être utilisées pendant le traitement par la cladribine et encore au moins 6 mois après la dernière dose. **Transfusions sanguines:** chez les patients devant recevoir des transfusions sanguines, il est recommandé d'irradier les produits sanguins avant la transfusion. **Passage d'un autre traitement à cladribine et inversement:** le mécanisme d'action et la durée d'action de l'autre médicament doivent être pris en compte avant le début du traitement par Mavenclad. **Affections rénales:** Mavenclad ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. **Affections hépatiques:** Mavenclad n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. **Intolérance au fructose:** les patients présentant une intolérance au fructose ne doivent pas prendre Mavenclad. **IA:** Mavenclad contient de l'hydroxypropylbétadex qui peut éventuellement former des complexes avec d'autres médicaments et accroître ainsi leur biodisponibilité. **Médicaments hématotoxiques ou immunosuppresseurs** (méthotrexate, cyclophosphamide, ciclosporine, azathioprine, corticostéroïdes). Surveiller les effets indésirables hépatiques en cas de corticothérapie. **Autres agents modificateurs de la maladie.** **Médicaments hématotoxiques** (carbamazépine). **Vaccins vivants ou vivants atténués.** **Inhibiteurs puissants des transporteurs ENT1, CNT3 et BCRP** (p. ex. dilazep, nifédipine, nimodipine, cilostazol, sulindac, réserpine). **Inducteurs puissants des transporteurs BCRP et P-gp** (p.ex. corticostéroïdes, rifampicine, millepertuis). **Contraceptifs hormonaux.** **EI** les plus fréquents: lymphopénie, herpès buccal, zona touchant un dermatome, taux réduit de neutrophiles, éruption cutanée, alopecie. **P:** Mavenclad 10 mg: 1, 4 ou 6 comprimés. [A] Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch. AUG21

Traitement de la migraine avec des anticorps anti-CGRP

Thérapie de 2^e intention après un échec

● **Le succès n'est pas forcément immédiatement au rendez-vous chez tous les patient-e-s migraineux-ses traité-e-s par un anticorps anti-CGRP. Mais comment poursuivre si les troubles ne s'améliorent pas suffisamment malgré un traitement par anticorps anti-CGRP? Lors du Headache Symposium à Berne, cette question a été discutée dans le cadre d'un symposium satellite organisé par la société Teva. Le Pr. Dr méd. Christoph Schankin, responsable de la consultation des céphalées, service de neurologie, Hôpital de l'Île, Berne, a présidé ce symposium.**

Au début de la discussion, le Pr. Schankin a présenté un cas clinique [ENCADRÉ]. Chez la patiente concernée, le traitement par un anticorps anti-CGRP a entraîné une réduction de moins de 50% des crises de migraine. Comment continuer? Faut-il poursuivre le traitement, l'interrompre ou passer à un autre anticorps anti-CGRP?*

Poursuivre le traitement

La Dre méd. Susanne Wegener, médecin-chef, service de neurologie, Hôpital Universitaire de Zurich, a plaidé pour la poursuite du traitement avec la même préparation, car une proportion non négligeable de patient-e-s présentent une réponse tardive, lorsque le traitement est poursuivi durant plus de douze mois¹. Une étude parlant en ce sens a été présentée par Silberstein et al. lors du congrès annuel de l'*American Academy of Neurology* (AAN) en 2021². Il s'agissait d'une extension de l'étude HALO-EM/CM, dans le cadre de laquelle des personnes atteintes de migraines chroniques ou épisodiques étaient traitées par le frémanezumab. Dans cette étude, une réponse insuffisante après trois mois de traitement, définie comme une réduction de moins de 25% du nombre de jours de migraine par mois (MMD), a été constatée chez 210 patient-e-s. Leur traitement a alors été poursuivi. Après 6, 9 et 15 mois, le nombre de répondeurs avait augmenté dans tous les sous-groupes :

- < 9 MMD au début de l'étude : réduction du nombre de MMD \geq 50% par rapport au début de l'étude chez 28% (après 6 mois), 44% (après 9 mois) et 50% (après 15 mois) des patient-e-s, respectivement.
- \geq 9 à < 12 MMD au début de l'étude : réduction du nombre de MMD \geq 50% par rapport au début de l'étude chez 32%, 38% et 49% des patient-e-s, respectivement.
- \geq 12 à < 15 MMD au début de l'étude : réduction du nombre de MMD \geq 50% par rapport au début de l'étude chez 15%, 28% et 28% des patient-e-s, respectivement.
- \geq 15 MMD au début de l'étude : réduction du nombre de MMD \geq 50% par rapport au début de l'étude chez 10%, 21% et 33% des patient-e-s, respectivement.

« Ces données montrent que, chez les patient-e-s qui répondent initialement de manière insuffisante au frémanezumab, une réduction cliniquement significative du nombre de jours de migraine peut être obtenue si le traitement est poursuivi », a expliqué l'oratrice. Un autre argument en faveur de la poursuite du traitement réside dans le fait que, pour de nombreuses personnes touchées, ce ne sont pas seulement les MMD qui sont importants, mais aussi d'autres facteurs de qualité de vie, par exemple l'accomplissement des activités quotidiennes, la tenue de son rôle social ou la pratique des loisirs³. « La réduction du nombre de jours de migraine ne rend pas suffisamment compte de ces résultats », a déclaré la Dre Wegener. En outre, les anticorps anti-CGRP sont des médicaments sûrs ; aucune augmentation des effets indésirables, voire des effets indésirables graves, n'est attendue lorsque le traitement est prolongé^{1,4}. « En cas d'arrêt de la médication, il ne faut pas non plus oublier que chez environ 90% des patient-e-s, le nombre de crises de migraine augmente à nouveau – et donc aussi le risque de surconsommation de médicaments contre les céphalées », a expliqué l'experte^{5,6}.

Conclusion de la Professeure Wegener

- Actuellement, les options de traitement par des anticorps anti-CGRP sont limitées.
- Un arrêt précoce ou une interruption du traitement entraîne des récives.
- Les anticorps anti-CGRP sont également sûrs en usage à long terme.
- Certains patient-e-s sont des répondeurs tardifs.
- Le paramètre « réduction de 50% du nombre de MMD » ne reflète pas suffisamment les résultats observés par les patient-e-s.

Changer de préparation

La Dre méd. Antonella Palla, spécialiste en neurologie, Swiss Concussion Center, Clinique Schulthess, Zurich, s'est prononcée dans son exposé en faveur d'un changement de préparation. Les anticorps anti-CGRP disponibles sur le marché diffèrent en termes de type d'anticorps, de structure cible de l'anticorps (récepteur ou peptide), de demi-vie et de mode d'administration (injection i.v. ou s.c.). « Ces différences parlent notamment en faveur d'une tentative avec un autre principe actif, si la première substance ne fonctionne pas suffisamment ou pas du tout », a déclaré la conférencière. « Il existe également de nombreux rapports de cas et études en vie réelle montrant qu'un changement de préparation (de l'érenumab au galcanézumab ou au frémanezumab**) a entraîné chez 32% des non-répondeurs une réduction de 30% du nombre de MMD, et même de 50% chez 12% d'entre eux⁷. Une analyse de sous-groupes a montré que les patient-e-s souffrant de céphalées quotidiennes ne répondaient pas au changement de traitement, contrairement aux patient-e-s présentant des jours sans douleurs.

La Dre Palla a exposé une étude rétrospective, présentée au congrès 2021 de l'*American Headache Society*⁸. L'évolution de

[ENCADRÉ] Présentation de cas : patiente de 23 ans souffrant de migraine chronique

Une patiente de 23 ans souffre de céphalées épisodiques depuis l'âge de 12 ans et d'une migraine chronique depuis six ans. Les crises de migraine surviennent en moyenne 23 jours par mois, dont 17 crises d'intensité modérée (selon l'échelle d'évaluation numérique [EEN] 5–6/10), 6 jours étant marqués par des exacerbations des céphalées (EEN 9/10). Les douleurs durent à chaque fois 7 à 8 heures et sont accompagnées de photophobie, phonophobie, nausées et vomissements. Si la patiente bouge, la douleur s'aggrave. Aucune aura n'apparaît dans le cadre de la migraine.

La riboflavine, le propranolol, le candésartan, la flunarizine et le topiramate ont été jusqu'à présent essayés pour la prophylaxie de la migraine. Les trois premières substances n'ont pas présenté d'efficacité suffisante. La patiente ne tolère pas la flunarizine et le topiramate : la flunarizine a entraîné une prise de poids, le topiramate des saignements intermenstruels.

Un traitement avec un anticorps anti-CGRP est alors initié. La patiente reçoit six injections pendant six mois. Sous ce traitement, 14 crises de migraine continuent de survenir en moyenne chaque mois, la réduction du nombre de jours de migraine est donc inférieure à 50%.

la maladie a été étudiée chez environ 1000 patient·e·s migraineux·es (avec en moyenne 13 MMD) chez lesquels un traitement par le frémanezumab avait été initié. 98 participant·e·s à l'étude avaient reçu un autre anticorps anti-CGRP avant le frémanezumab, mais n'avaient pas répondu à ce traitement ou avaient dû l'arrêter en raison d'effets indésirables. L'effet du frémanezumab a été pratiquement aussi bon dans les deux groupes, et ce, que les patient·e·s aient reçu un traitement préalable avec un autre anticorps anti-CGRP ou aient été traité·e·s directement avec le frémanezumab. La réduction moyenne du nombre de MMD au 3^e mois était de –7,2 jours avec prétraitement et –6,6 jours sans prétraitement, au 6^e mois de –9,0 jours avec prétraitement et –9,2 jours sans prétraitement. L'intervenant a mentionné que la bonne réponse dans le groupe avec prétraitement après le passage au frémanezumab pourrait également provenir du fait que la fréquence des MMD était relativement faible (13) et que ce groupe comprenait également des patient·e·s ayant changé de traitement en raison d'effets indésirables (et qui n'étaient donc pas de « purs » non-répondeurs).

Conclusion de la Dre Palla

- Les données disponibles à ce jour montrent que le passage à un autre anticorps anti-CGRP peut être efficace.
- La probabilité d'obtenir une réduction de 50% du nombre de MMD avec un deuxième anticorps anti-CGRP est plus faible que lors de la première administration d'un anticorps anti-CGRP.
- Chez les patient·e·s souffrant de migraines difficiles à traiter, une réduction de 30% du nombre de MMD ou une amélioration de la qualité de vie peuvent également avoir une grande importance.
- Un changement d'anticorps anti-CGRP pourrait être recommandé, en particulier pour les patient·e·s qui ne souffrent pas de céphalées quotidiennes ou qui ne tolèrent pas les autres principes actifs en raison d'effets indésirables.

Résumé

Le Pr. Schankin a résumé comme suit les arguments pour et contre :

- Tous les patient·e·s traité·e·s avec un anticorps anti-CGRP n'obtiennent pas une réponse dans les six mois.
- Aussi bien le passage à une autre préparation que le prolongement du traitement peuvent être utiles aux patient·e·s. Cette flexibilité de choix entre les deux options n'est actuellement pas possible en Suisse.
- À titre personnel, le Pr. Schankin est d'avis qu'un changement de préparation offre les meilleures chances de succès, si aucune amélioration n'est constatée au cours des premiers mois d'un traitement par anticorps anti-CGRP. O

*Selon la liste des spécialités/limitation de l'OFSP, un traitement anti-CGRP n'est plus remboursé si, après six mois, la réduction du nombre mensuel de jours de migraine est inférieure à 50%.

**En cas d'efficacité insuffisante, un passage à autre anticorps CGRP selon la liste des spécialités/limitation n'est actuellement pas remboursé en Suisse.

Bibliographie

- ¹Goadsby P, et al.: Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology* 2020; 95(18): e2487–e2499.
- ²Silberstein S, et al.: Long-term Efficacy of Fremanezumab in Patients With Chronic or Episodic Migraine Who Were Inadequate Responders to Initial Fremanezumab Treatment. AAN-Kongress, April 2021, Abs. 023, ePoster 2406.
- ³Mannix S, et al.: Measuring the impact of migraine for evaluating outcomes of preventive treatments for migraine headaches. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14(1): 143.
- ⁴Ashina M, et al.: Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021; 28(5): 1716–1725.
- ⁵Raffaelli B, et al.: Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia* 2021 Sept 27; 3331024211046617. Online ahead of print.
- ⁶Gantenbein A, et al.: Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment – a real-life cohort study. *Cephalalgia* 2021; 41(11–12): 1181–1186.
- ⁷Overeem LH, et al.: Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2021 Oct 13; 3331024211048765. Online ahead of print.
- ⁸Driessen MT, et al.: Real-world reductions in migraine and headache days after initiating fremanezumab for US patients with migraine and prior use of another monoclonal antibody targeting the CGRP pathway. 63rd Annual Scientific Meeting American Headache Society 2021 June 3–6, ePoster 165.

Les études et posters sont disponibles sur demande auprès de Teva.

Mentions légales

Ce rapport spécial a été financé par Teva Pharma SA.

Rapport de congrès : Dre méd. Eva Ebnöther

Rédaction : Séverine Bonini

Source : Symposium satellite « CGRP-Antibodies: Switch or Stay – What's Best in the Long Term? », Headache-Symposium, Berne, le 25 novembre 2021. Organisateur : Teva

Information professionnelle abrégée AJOVY® voir page 37.

© medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2022

Antipsychotiques

Pharmacothérapie actuelle de la schizophrénie

● Lors du congrès de la Société allemande de psychiatrie, psychothérapie, psychosomatique et neurologie (DGPPN), deux experts ont fait le point sur les dernières recommandations pharmacologiques dans le domaine de la schizophrénie. L'objectif est d'aboutir à un traitement antipsychotique personnalisé, avec une posologie optimale permettant d'obtenir l'effet souhaité avec le moins d'effets secondaires possible.

La prévalence d'une maladie mentale grave est très élevée chez les personnes atteintes de schizophrénie, avec un risque à vie pouvant atteindre 90%¹. La schizophrénie s'accompagne de nombreux facteurs de risque combinés, tels qu'une multimorbidité, une longue durée des épisodes de maladie, une mortalité élevée et des contraintes psychosociales comme le chômage². C'est pourquoi, les exigences concernant la pharmacothérapie dans la schizophrénie sont très complexes. En plus d'une médication efficace, une thérapie d'accompagnement telle qu'une thérapie cognitivo-comportementale est recommandée. C'est surtout en cas de gravité élevée de la maladie que le traitement par un-e thérapeute expérimenté-e exerce un effet positif supplémentaire³. Le traitement à long terme devrait en conséquence inclure des interventions psychothérapeutiques multimodales.

Traitement pharmacologique aigu

Le Pr. Dr Martin Lambert, directeur adjoint du service et de la polyclinique de psychiatrie et de psychothérapie de l'Hôpital universitaire de Hambourg-Eppendorf en Allemagne, a expliqué le déroulement du traitement médicamenteux lors de la première apparition de la maladie. Les antipsychotiques de deuxième génération sont utilisés en monothérapie à une dose aussi faible que possible, mais suffisante pour obtenir une rémission. Lors de la première apparition de la maladie, des facteurs tels qu'une faible capacité fonctionnelle prémorbide ou des symptômes négatifs prononcés doivent être pris en compte, car ils sont associés à une réponse insuffisante. Les antipsychotiques présentent une relation dose-effet [ENCADRÉ]⁴. La dose efficace moyenne (DE50) indique quand 50% des patient-e-s répondent. La DE95 est la dose efficace élevée, à laquelle 95% des patient-e-s répondent. Si la tolérance est bonne, il convient de prescrire dans le meilleur des cas la dose DE95 de l'antipsychotique utilisé.

Il est possible de se prononcer sur l'efficacité d'un médicament dès la deuxième semaine après le début du traitement. Les personnes traitées qui, à ce stade, ne présentent pas une amélioration d'au moins 20% sur la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ne répondront pas non plus par la suite et présentent un risque de 80% d'arrêt du traitement. Le traitement ne doit être arrêté que chez les patient-e-s chez qui on ne constate aucun

effet. Comme discuté lors de la séance de questions-réponses qui a suivi, en cas de réponse légère, on peut attendre quatre semaines de plus. Pour la clozapine également, une durée de traitement plus longue est indiquée si l'effet se fait sentir dès le début. Certaines personnes concernées ne réagissent au médicament qu'après six à neuf mois.

Autrefois considérés comme des déclencheurs d'autres épisodes, les antidépresseurs sont aujourd'hui utilisés dans toute une série d'indications. L'administration supplémentaire d'antidépresseurs entraîne effectivement une réduction du pourcentage d'hospitalisations⁵.

Traitement pharmacologique à long terme

Dans le cadre du traitement à long terme, la prophylaxie antipsychotique continue des récurrences est significativement supérieure à un traitement discontinu ou intermittent⁶. De faibles doses d'antipsychotiques entraînent alors des taux de rechute plus élevés, et le traitement est plus souvent arrêté⁷. C'est pourquoi, en cas de bonne tolérance, le traitement doit toujours être poursuivi à la posologie standard. Éviter les rechutes est crucial, car les récurrences entraînent une progression de la maladie avec un risque de chronicisation.

En matière de traitement à long terme, les nouveaux antipsychotiques à libération prolongée revêtent une importance particulière. Ils réduisent le taux d'hospitalisations et les admissions aux urgences et sont associés à une meilleure adhésion au traitement⁸. Il n'a pas été possible de répondre à la question de savoir pendant combien d'années la prophylaxie des récurrences devait être poursuivie. Il n'y a pas encore de consensus sur ce point.

Effets secondaires induits par les antipsychotiques

Le Pr. Dr Alkomiet Hasan, directeur médical de l'hôpital de district d'Augsbourg, Allemagne, a commencé son exposé par la citation suivante du pharmacologue allemand Gustav Kuschinsky : « Si l'on affirme qu'une substance n'a pas d'effet secondaire, il existe une forte présomption qu'elle n'a pas d'effet principal non plus. »

Les antipsychotiques sont des médicaments très efficaces en comparaison avec les médicaments somatiques. Pour éviter une récurrence de la schizophrénie, il faut traiter trois patient-e-s avec des antipsychotiques (NNT : 3), alors que pour éviter un infarctus du myocarde avec de l'AAS, il faut traiter 187 patient-e-s (NNT : 187)^{9,10}. Mais la grande efficacité des antipsychotiques signifie aussi qu'il faut s'attendre à des effets secondaires dont la surveillance relève de la responsabilité du prescripteur. Les piliers d'un traitement sont donc :

- l'évaluation du rapport bénéfices-risques
- le monitoring des effets secondaires
- la réaction en cas d'effets secondaires
- la réévaluation continue du traitement. →



NOUVEAU – La posologie initiale alternative permet un passage à Abilify Maintena® en un jour¹

Etre présent, c'est pour Alexandre un grand Moment

Abilify Maintena®, la préparation mensuelle à libération prolongée en cas de schizophrénie:¹

- Réduction significative des récurrences^{2,3} et des hospitalisations⁴
- Efficace en cas de symptômes positifs et négatifs^{2,3}
- Amélioration statistiquement significative plus importante de la qualité de vie par rapport au palmitate de palipéridone 1x par mois^{#,5}
- Profil de tolérance prouvé – comparable à celui d'aripiprazole oral^{1,2}



QUALIFY: étude comparative directe, randomisée, ouverte, à évaluateurs en aveugle (concernant la Quality of Life Scale QLS et l'Investigator-Assessed Questionnaire IAQ), de 28 semaines d'Abilify Maintena® 400 mg 1x par mois et du palmitate de palipéridone 1x par mois chez des patients adultes (18 à 60 ans). Après la démonstration par MMRM (modèle mixte pour mesures répétées) de la non-infériorité concernant le critère d'évaluation primaire (score total de la QLS), la supériorité a été testée. La posologie de palmitate de palipéridone était de 50 à 150 mg/mois.⁵ L'écart cliniquement significatif minimum de la QLS a été défini à 5.3 points.⁶

Références (bibliographie disponible sur demande auprès de Lundbeck): 1. Information professionnelle d'Abilify Maintena®. www.swissmedicinfo.ch. 2. Fleischhacker WW, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. Br J Psychiatry 2014;205(2):135–144. 3. Kane JM, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012;73(5):617–624. 4. Kane JM, et al. Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly: final efficacy analysis. J Med Econ 2015;18(2):145–154. 5. Naber D, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 2015;168:498–504. 6. Falissard B, et al. Defining the minimal clinically important difference (MCID) of the Heinrichs-Carpenter quality of life scale (QLS). Int J Methods Psychiatr Res. 2016;25(2):101–111.

Abilify Maintena® (aripiprazole). I: Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole orale. P: Uniquement par voie intramusculaire (deltôïdien ou fessier) par un professionnel de la santé. Posologie recommandée est de 400 mg une fois par mois en une seule injection. En début de traitement, une injection de 400 mg d'Abilify Maintena® associée à l'aripiprazole oral (10 mg ou 20 mg) pendant 14 jours consécutifs ou deux injections distinctes de 400 mg d'Abilify Maintena® en deux sites différents dans deux muscles différents associée à un aripiprazole oral dose de 20 mg. Ajustement de la dose chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 et en raison d'interactions (pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch). Suspension aqueuse à usage immédiat. CI: Enfants et adolescents <18 ans. Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Préc.: Comportement suicidaire. Troubles cardio-/cérébrovasculaires. Etat favorisant une hypotension. Hypertension. Facteurs de risque d'événements thromboemboliques. Antécédents familiaux d'allongement du QT. Dyskinésie tardive. Syndrome malin des neuroleptiques. Convulsions. Etat psychotique associé à une démence. Patients âgés (>65 ans). Tendances aux chutes. Hyperglycémie. Diabète ou facteurs de risque. Hypersensibilité. Prise de poids. Dysphagie. Antécédents de dépendance au jeu. IA: Reposent sur données d'aripiprazole orale: Augmentation de l'effet d'antihypertenseurs α_1 -adrénergiques. Alcool et substances à action centrale. Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique. Inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou CYP3A4. Inducteurs du CYP3A4. ISRS/IRSN ou médicaments qui augmentent les concentrations d'aripiprazole (syndrome sérotoninergique). G/A: Pas recommandé. Symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage chez le nouveau-né. EI: Fréquents: Prise de poids, akathisie, insomnie, diabète, perte de poids, agitation, anxiété, impatience, trouble extrapyramidal, tremblement, dyskinésie, sédation, somnolence, étourdissements, céphalées, bouche sèche, raideur musculosquelettique, dysfonction érectile, fatigue, douleur/induration au site d'injection, créatine phosphokinase sanguine augmentée. SD: Surveillance étroite, surveillance électrocardiographique. Prise en charge symptomatique. Prés.: Emballages mensuels à 400 mg et 300 mg d'Abilify Maintena® en seringue préremplie et set de reconstitution avec poudre et solvant dans le flacon [B]. Emballage seringue préremplie à 300 mg et set de reconstitution à 400 mg actuellement non commercialisé. Admis par les caisses. L'information professionnelle complète est publiée sur www.swissmedicinfo.ch. Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon, www.lundbeck.ch 21102021FI



Les antipsychotiques se distinguent les uns des autres beaucoup plus par leur tolérance que par leur efficacité. Ainsi, le choix d'un traitement différencié avec des antipsychotiques se fait plutôt en fonction des effets secondaires que de l'effet lui-même. L'objectif thérapeutique est une posologie aussi faible que possible, adaptée au risque d'effets secondaires pris en compte de manière personnalisée. Le profil d'effets indésirables des médicaments était auparavant principalement constitué d'effets secondaires moteurs, d'un allongement de l'intervalle QTc ou d'une hyperglycémie. Les médicaments modernes sont plus susceptibles d'entraîner une prise de poids, des effets secondaires métaboliques ou une augmentation du risque cardiovasculaire¹¹. Certains effets secondaires sont évidents, d'autres, comme les troubles parkinsoniens, l'akathisie ou encore la tachycardie, ne sont souvent détectés que tardivement.

La directive S3 de la DGPPN sur la schizophrénie donne un aperçu des effets secondaires des antipsychotiques. Le Pr. Hasan a participé à l'élaboration de cette directive en tant que chef de projet, en collaboration avec d'autres expert·e·s¹². Les personnes atteintes de schizophrénie, mais aussi les professionnel·le·s de santé qui les traitent, doivent être instruit·e·s et informé·e·s des éventuels effets indésirables des médicaments. Outre les troubles extrapyramidaux tels que les dyskinésies précoces, les troubles parkinsoniens, l'akathisie et les dyskinésies tardives, les effets secondaires métaboliques jouent un rôle important. Une possible tachycardie, une hypersalivation, une constipation ou un allongement de l'intervalle QTc doivent être surveillés en fonction du médicament. Comme la dopamine a un effet inhibiteur sur la prolactine, une hyperprolactinémie peut également se produire.

Clozapine

Le Pr. Hasan a conclu son exposé en soulignant la position particulière de la clozapine. En cas de résistance pharmacologique au traitement, la clozapine est le médicament le plus efficace en termes de symptômes positifs, de récidives et de ré-hospitalisations. La rare agranulocytose est connue en tant qu'effet secondaire de la clozapine. Il ne faut pas non plus oublier le risque existant de myocardite, d'iléus, de pneumonie et d'une prise de poids avec diabète¹³. O (kzi)

Source | State-of-the-Art-Symposium «schizophrénie – pharmacothérapie», Congrès DGPPN, virtuel, 26 novembre 2021.

Bibliographie

¹ Delespaul PH, de consensus groep EPA: [Consensus regarding the definition of persons with severe mental illness and the number of such persons in the Netherlands]. Tijdschr Psychiatr 2013; 55(6): 427-438.
² Lambert M, et al.: [Innovative care models for people with schizophrenia] Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2019; 62(2): 163-172.
³ Bighelli I, et al.: Response rates in patients with schizophrenia and positive symptoms receiving cognitive behavioural therapy: a systematic review and single-group meta-analysis. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 380.
⁴ Leucht S, et al.: Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. Am J Psychiatry 2020; 177(4): 342-353.

[ENCADRÉ] Doses moyennes efficaces et optimales des antipsychotiques⁴

	ED50 (mg/jour)	ED95 (mg/jour)
Amisulpride, symptômes négatifs prédominants	31,53	72,37
Amisulpride, symptômes positifs prédominants	264,26	536,94
Aripiprazole	4,77	11,50
Aripiprazole ILP	217,19 ^a	462,63 ^a
Asénapine	2,82	14,97
Brexipiprazole	0,73	3,36
Cariprazine	1,65	7,63
Halopéridol	2,96	6,33
Lurasidone	43,88	147,03
Olanzapine, symptômes positifs prédominants	5,99	15,17
Olanzapine, symptômes négatifs prédominants	2,88	6,47
Palipéridone	3,86	13,35
Palipéridone ILP	32,43 ^a	119,97 ^a
Quétiapine	207,41	482,08
Rispéridone	2,82	6,26
Rispéridone ILP	17,57 ^b	36,56 ^b
Sertindol	10,33	22,53

La clozapine ne figure pas dans ce tableau, car les données la concernant sont basées sur une seule petite étude (n=48) non contrôlée par placebo.

ED50: dose efficace chez 50% des patient·e·s; ED95: dose efficace chez 95% des patient·e·s;

ILP: solution injectable à libération prolongée; ^a toutes les quatre semaines; ^b toutes les deux semaines

⁵ Stroup TS, et al.: Comparative Effectiveness of Adjunctive Psychotropic Medications in Patients With Schizophrenia. JAMA Psychiatry 2019; 76(5): 508-515.
⁶ De Hert M, et al.: The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics. CNS Drugs 2015; 29(8): 637-658.
⁷ Højlund M, et al.: Standard versus reduced dose of antipsychotics for relapse prevention in multi-episode schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. Lancet Psychiatry 2021; 8(6): 471-486.
⁸ Kishimoto T, et al.: Long-acting injectable versus oral antipsychotics for schizophrenia - Authors' reply. Lancet Psychiatry 2021; 8(7): 567.
⁹ Leucht S, et al.: Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379(9831): 2063-2071.
¹⁰ Number needed to treat - eine Hilfe für Therapieentscheidungen. a-t 1998; 5:47-50. https://www.arzneitelegamm.de/html/1998_05/9805047_01.html.
 Dernier accès: 5 décembre 2021.
¹¹ Lieberan JA, et al.: Unmet Needs in Schizophrenia. <https://www.slideplayer.com/slide/14770272>. Dernier accès: 5 décembre 2021.
¹² S3-LL-Schizophrenie 2019. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html.
 Dernier accès: 15 mars 2019 (en cours de révision), valable jusqu'au 31 mars 2023.
¹³ Benkert O, et al.: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2019.

Directives anticipées

Une aide pour s'informer et exprimer ses volontés

Les Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) et l'Université de Genève (UNIGE) lancent Accordons-nous, un outil numérique innovant pour aider chacun et chacune à rédiger ses directives anticipées. Imaginé et primé durant un hackathon organisé en 2019 par le Centre de l'innovation des HUG, Accordons-nous a été développé par une équipe multidisciplinaire d'éthicien-ne-s, médecins, infirmier-ère-s, patient-e-s partenaires, informaticien-ne-s et juristes.

Quels soins une personne devenue incapable de s'exprimer pour raison de maladie ou d'accident aurait-elle vraiment souhaité recevoir? Quel message aurait-elle aimé laisser à ses proches? Quelles recommandations aideraient les professionnel-le-s de la santé à prendre des décisions en respectant ses volontés? Rédiger ses directives anticipées n'est pas chose facile. «Très peu de personnes aujourd'hui rédigent leurs directives an-

tipicées lesquelles, quand elles existent, sont rarement précises. Les gens écrivent par exemple qu'ils ne veulent pas d'acharnement thérapeutique. Or il s'agit d'une notion relative: le caractère approprié ou non des soins peut être perçu très différemment par les patient-e-s, les proches et les professionnel-le-s de santé», précise le Dr Thomas Fassier, médecin adjoint au Service de médecine interne de l'âge des HUG, maître d'enseignement et de recherche à l'Unité de développement et de recherche en éducation médicale de la Faculté de médecine de l'UNIGE, directeur du Centre interprofessionnel de simulation et co-concepteur du projet. «Accordons-nous a alors été conçu pour aider les utilisateurs et utilisatrices à amorcer une réflexion personnelle sur le sujet, à initier le dialogue avec leurs proches et le personnel médical et à rédiger pas à pas leurs directives anticipées» précise Christine Clavien, éthicienne à l'Institut éthiques, histoire, humanités de la Faculté de médecine de l'UNIGE, initiatrice et co-conceptrice de l'outil.

S'informer, discuter et rédiger

A la fois disponible sur le web et au sein de l'application Concerto, l'outil aborde l'anticipation des soins sous tous ses angles: médical, éthique, juridique, culturel et pratique. Il comporte trois sections. «Je m'informe» répond aux questions générales. «J'en parle» fournit conseils et astuces pour dialoguer avec son entourage et réfléchir à ses priorités de vie. Enfin la section «J'écris» guide la rédaction des directives anticipées à l'aide d'un questionnaire spécialement conçu pour le grand public, dans un vocabulaire accessible. Il suffit ensuite de les imprimer, les signer et les joindre à son dossier médical. Une page permet également de transmettre des informations biographiques. «Les soignantes et les soignants développent naturellement plus d'empathie envers des patients et patientes dont ils ou elles connaissent un petit bout de vie, leurs rêves et leurs peurs. C'est plus engageant que de soigner juste un corps», souligne Christine Clavien. L'outil fournit aussi des conseils utiles pour identifier une personne clé dans son

entourage, qui pourrait, au besoin, devenir le/la représentant-e thérapeutique. Et bien sûr le formulaire permet d'exprimer des choix sur des interventions médicales que l'on voudrait ou non, ou sur l'accompagnement souhaité en fin de vie.

Un jeu de carte pour identifier ses priorités

Pour briser la glace et faciliter la démarche d'anticipation des soins, Accordons-nous contient également un jeu de cartes, Anticip'action, développé en collaboration avec des infirmier-ère-s des HUG. Il est conçu comme un vecteur de discussion avec les proches et les équipes médico-soignantes, permettant d'identifier les priorités des patient-e-s. Actuellement, il peut être téléchargé et imprimé chez soi. Une version digitale du jeu est en cours de développement.

Un important travail collaboratif

Ce projet est le fruit d'un important travail de fond qui a duré plus de deux ans et impliqué de nombreux-ses expert-e-s de l'anticipation des soins au niveau suisse. A différentes étapes du projet, des tests avec des professionnel-le-s et des patient-e-s ont permis d'améliorer l'outil et d'en éprouver la qualité. «A ce jour, plus de 400 personnes ont été impliquées dans le développement et l'évaluation de cet outil. Ce travail est encore en cours et nous ferons évoluer Accordons-nous en fonction des retours que nous obtenons», précise Céline Schöpfer, assistante de recherche pour le projet. Accordons-nous a également été développé grâce au soutien du Centre de l'innovation des HUG et du financement de la Fondation privée des HUG.

Intégré à l'application Concerto

Accordons-nous est disponible en tant que module au sein de l'application Concerto, qui est gratuite et téléchargeable sur App Store ou Google play. Il existe également une version web: <https://concerto.hug.ch>.

Concerto est l'application des patients et patientes des HUG qui propose dorénavant du contenu utile pour tous et toutes. Les personnes hospitalisées aux HUG disposeront cependant de fonctionnalités supplémentaires dans le module Accordons-nous. Elles pourront personnaliser le formulaire de directives anticipées en fonction de leur situation de vie et répondre aux questions directement dans l'application.

Les réponses au questionnaire du module Accordons-nous sont enregistrées sur un serveur sécurisé. La confidentialité des données est garantie. Elles peuvent être retrouvées et modifiées à tout moment par les utilisateur-ric-e-s.

Pour de plus amples informations

HUG, Service de presse et relations publiques
presse-hug@hcuge.ch
 Tél: 022 372 37 37

Christine Clavien
 Ethicienne
 Institut éthiques, histoire, humanités
 Faculté de médecine de l'UNIGE
 Tél: 079 544 41 34

Prix SSMIG 2022

Contribution pour le meilleur travail scientifique original

Ce prix de la Société Suisse de Médecine Interne Générale (SSMIG) 2022, d'un montant de 10 000.00 francs peut être attribué à un, deux, ou au maximum trois travaux scientifiques originaux remplissant les conditions suivantes:

- Le travail doit avoir été publié dans une revue médicale (papier ou en ligne) ou avoir été accepté par celle-ci en 2021 en vue de sa publication. Le thème du travail doit présenter un intérêt particulier pour la prise en charge ou l'organisation des soins de patient·e·s relevant de la médecine

- interne générale, ou ouvrir la voie à de nouvelles modalités diagnostiques ou thérapeutiques dans ce domaine
- Les auteur·e·s suisses peuvent également présenter des travaux effectués à l'étranger
- Les auteur·e·s étrangers/étrangères ne peuvent présenter un travail que dans la mesure où il a été réalisé en Suisse ou en collaboration avec un groupe suisse.

Le travail doit être adressé jusqu'au **31 mars 2022** au bureau administratif de la SSMIG sous forme électronique (info@sgaim.ch) avec mention « Prix SSMIG 2022 ».

Le prix sera remis à l'occasion du congrès de printemps de la SSMIG, ayant lieu du 1^{er} au 3^{ème} juin 2022 à Lausanne.

Source | Communiqué de presse de la SSMIG



 SGAIM SSMIG SSGIM
Congrès de printemps Frühjahrskongress

22

Changes & Opportunities

Register now!

1 au 3 juin 2022 1. bis 3. Juni 2022

SwissTech Convention Center Lausanne

Une formation continue de la Société Suisse de Médecine Interne Générale

Eine Fortbildungsveranstaltung der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin



sgaim.ch/cp22
sgaim.ch/fk22



MédMag en abonnement

MédMag paraît 6 fois par an.
Abonnez-vous au nouveau magazine
médical de la Suisse Romande
au prix de CHF 60 : info@mededition.ch



Aperçu de MédMag N° 2

21 avril 2022

- **Troubles de l'audition** et des **troubles vestibulaires** – article de Dre méd. Honorata Crisan
- La **paupière** chez la personne âgée – article de Dr méd. Pierre Coulon
- **Asthme et BPCO** – mise à jour

Portrait :

Pre. Dre méd. Dina Zekry

Médecin-chef du Service de
médecine interne de l'âge
Hôpital des Trois-Chêne, HUG

VOS PATIENT-E-S DE 50 ANS ET PLUS SONT À RISQUE.

LE ZONA S'ANNONCE RAREMENT. VACCINEZ AVEC SHINGRIX.^{1,2,7}

Dès maintenant admis par les caisses-maladie!^{†,9}

SHINGRIX EST MAINTENANT DISPONIBLE EN SUISSE!

Le zona et les complications potentiellement graves²



- Chaque année, entre 17000 et 30000 cas d'herpès zoster sont recensés en Suisse.²
- 99,6% des adultes de 50 ans et plus sont infecté-e-s par le virus responsable du zona. Chez 1 personne sur 3, le virus varicelle-zona (VVZ) dormant se réactive et cause le zona.^{2,3}
- La névralgie post-herpétique (NPH): touche jusqu'à 30% des patient-e-s atteint-e-s de zona.^{2,7}



- La baisse de l'immunité liée à l'âge expose les patient-e-s de 50 ans et plus à un risque accru de zona.^{2,4-6}
- L'immunodéficience, causée par des médicaments immunosuppresseurs ou des conditions d'immunodéficience, entraîne une réduction de l'efficacité du système immunitaire.^{2,4-6}



- SHINGRIX a démontré plus de 90% d'efficacité dans la prévention du zona pour tous les groupes d'âge de 50 ans et plus et réduit fortement le risque de développer une névralgie post-herpétique (NPH).^{1,8,*}

* Données issues de la phase 3 de l'étude ZOE-50. Cas de zona (n) dans le groupe SHINGRIX (N): 50-59: 3 (3492); 60-69: 2 (2141); 70-79: 19 (6468); 80: 6 (1782). Cas de zona (n) dans le groupe placebo (N): 50-59: 87 (3525); 60-69: 75 (2166); 70-79: 216 (6554); ≥80: 68 (1792).
† avec limitatio

Références: 1. Information professionnelle. www.swissmedicinfo.ch, consulté en octobre 2021. 2. Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Évaluation de la vaccination contre le zona (herpès zoster) selon les critères pour l'élaboration de recommandations nationales en Suisse. 14 décembre 2015; 1-34. 3. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany 2005-2009. *Journal of Infection* 2015 Feb; Vol 70:178-186. 4. Mahalingam R, Wellish M, Wolf W, Dueland AN, Cohrs R, Vafai A, et al. Latent varicella-zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *N Engl J Med*. 1990 Sep;323(10):627-31. 5. Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO, Hayward AR, Chan IS, Vessey R, et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *J Infect Dis*. 2010;201(7):1024-30. 6. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med*. 2007 Mar;356(13):1338-43. 7. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014 Jun;4(6):e004833. 8. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age and older. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(11):1019-32. 9. Liste des spécialités OFSP. www.listedesspecialites.ch, consulté en février 2022.

Les professionnel-le-s de la santé peuvent demander les références mentionnées à GSK.

Shingrix (Vaccin contre le zona, recombinant, avec adjuvant). **PA:** Glycoprotéine E du virus varicelle-zona (antigène gE). **I:** Prévention du zona chez les adultes de 50 ans et plus, et chez les adultes de 18 ans et plus présentant un risque accru de zona. **P:** Posologie usuelle: Immunisation de base: deux doses (chacune à 0,5 ml), intervalle de 2 mois au minimum. Posologie spécifique: voir information professionnelle. Par voie intra-musculaire dans le muscle deltoïde. On ne dispose d'aucune donnée concernant la nécessité de doses de rappel. **CI:** Hypersensibilité à l'un des composants. **M/P:** Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés avec Shingrix. **IA:** Shingrix peut être administré simultanément à un vaccin contre la grippe saisonnière sans adjuvant, un vaccin PPV23 ou un vaccin dTpa. Toujours injecter les vaccins à des sites différents. **G/A:** Il n'existe pas de données cliniques sur l'emploi pendant la grossesse et l'allaitement. **EI:** Très fréquents: Céphalées, symptômes gastro-intestinaux (y compris nausées, vomissements, diarrhée et/ou douleurs abdominales), myalgie, réactions au site d'injection (douleurs, rougeur, gonflement), fatigue, frissons, fièvre. **Fréquents:** Prurit au site d'injection, malaise. **Occasionnels:** Lymphadénopathie, vertiges, arthralgie. **Expériences post-commercialisation:** Rares: Réactions d'hypersensibilité. Très rares: Syndrome de Guillain-Barré. **Fréquence inconnue:** Toxicité cutanée grave. **Cons:** Conserver au réfrigérateur (2-8°C). **Pr:** Flacon de poudre et flacon de suspension, x1. **CR:** B. **Mise à jour de l'information:** mars 2021. GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3-5, 3053 Münchenbuchsee. Consulter www.swissmedicinfo.ch pour des informations détaillées. Veuillez signaler les effets indésirables médicamenteux à l'adresse pv.swiss@gsk.com.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, se référer à l'information professionnelle de Shingrix disponible sous www.swissmedicinfo.ch.



SHINGRIX
(ZOSTER VACCINE
RECOMBINANT, ADJUVANTED)

GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3-5, CH-3053 Münchenbuchsee
Tél. +41 (0)31862 21 11, Fax +41 (0)31862 22 00, www.glaxosmithkline.ch

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
©2022 GSK group of companies or its licensor.

