

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

8 avril 2020

689

ALLERGO- IMMUNOLOGIE

JAMAIS SANS MON CHAT!

Syndrome des anticorps
antiphospholipides chez l'adulte

Angioœdèmes héréditaires sur déficit
en C1-inhibiteur

MRGPRX2: le retour des pseudo-
allergies

Allergie à la viande rouge

Allergies aux animaux à poils

Syndrome de Wydal: physiopathologie
et avancées

Covid-19: performance du frottis
(test PCR)

Volume 16, 665-708
ISSN 1660-9379

M.H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



LE BURNOUT DES SOIGNANTS

À LA RECHERCHE DE SENS

Vincent Lecourt et
Rosette Poletti

Préface de
François Ferrero

160 PAGES
FORMAT : 16.5 X 23.5 CM
ISBN : 9782880494353
2018



LE BURNOUT DES SOIGNANTS

Vincent Lecourt et Rosette Poletti

Préface de François Ferrero

Épuisement, impuissance face à la souffrance, relations patient-soignant difficiles, environnement de travail stressant, débordement de la vie professionnelle sur la vie personnelle, surcharge administrative...
Le burnout fait partie de l'histoire du soignant humain.

Ce livre est le fruit de nombreuses rencontres et discussions : entre les auteurs d'abord, l'un psychiatre et psychothérapeute, l'autre infirmière, théologienne et psychologue ; avec de soignants, ayant vécu un burnout et qui ont livré leur témoignage ; avec des personnes ressources, chacune spécialisée dans un domaine particulier, avec lesquelles les auteurs ont partagé leurs questionnements. L'objectif fondamental est de transmettre un message de prévention. *Cela implique de valoriser l'idée que chaque soignant-e est irremplaçable lorsqu'il ou elle est en face d'un patient. Chacun doit en être convaincu, quels que soient les conflits, les rivalités ou la qualité imparfaite, voire discutable, de l'organisation du milieu dans lequel on travaille.* (extrait de la préface du Pr François Ferrero)

COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **LE BURNOUT DES SOIGNANTS**

CHF 25.- / 21 €

Frais de port pour la Suisse : CHF 3.- (offerts à partir de CHF 30.- d'achats).

Autres pays : 5 €

En ligne : www.medhyg.ch

e-mail : livres@medhyg.ch

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

ou retourner ce coupon à :

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

Timbre/Nom et adresse

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

Date et signature

.....

Je désire une facture

Je règle par carte bancaire: Visa Eurocard/Mastercard

Carte N°

Date d'expiration :

.....

ÉDITORIAL

667 Jamais sans mon chat! *F. Spertini et J. Seebach*

ALLERGO-IMMUNOLOGIE

670 Prise en charge du syndrome des anticorps antiphospholipides chez l'adulte. *J. Doms, A. Horisberger et C. Ribi*

675 Angioedèmes héréditaires sur déficit en C1-inhibiteur: nouveautés thérapeutiques. *F. Stehlin et C. Ribi*

679 MRGPRX₂, le retour des pseudo-allergies: un pas en avant et deux en arrière. *D. Spoerl*

684 Allergie à la viande rouge. *O. Marchal et D. Allali*

688 Allergies aux animaux à poils: mythes et réalités. *A. Clottu, R. Mahdi Aljedani et F. Spertini*

694 Syndrome de Widal: manifestations cliniques, physiopathologie et avancées thérapeutiques. *S. Vandenberghhe-Dürr, B. N. Landis et P. Jandus*

669 Résumés des articles

698 QCM d'autoévaluation

RECOMMANDATIONS

699 Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19. Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques. *I. Kokkinakis, K. Selby, B. Favrat, B. Genton et J. Cornuz*

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

702 Prendre en charge les malades confinés souffrant d'addictions. *J.-Y. Nau*

POINT DE VUE

704 Covid-19, dans les brouillards français de l'hydroxychloroquine. *J.-Y. Nau*

EN MARGE

706 Miscellanées coronavirales, politiques et médicamenteuses. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

703 **Carte blanche.** Transitions, ouverture, prise de conscience. *J. Martin*

704 **Lu pour vous.** Quand l'alcool fait palpiter le cœur. *I. Rrustemi et N. Blondel*

POLITIQUE DE SANTÉ

707 À chaque canton sa stratégie de dépistage

707 Pressions croissantes pour relancer l'économie

BLOC-NOTES

708 Le remède et le mal. *B. Kiefer*

Impressum

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

ÉDITION

Médecine et Hygiène,
société coopérative;
www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration:
Pr Jean-François Balavoine
Directeur: Dr Bertrand Kiefer

RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints:
Dr Gabrielle de Torrenté de la Jara,
Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Rédacteurs: Marina Casselgn, Michael Balavoine et Stéphanie Gardier

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

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

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

Indexée dans:

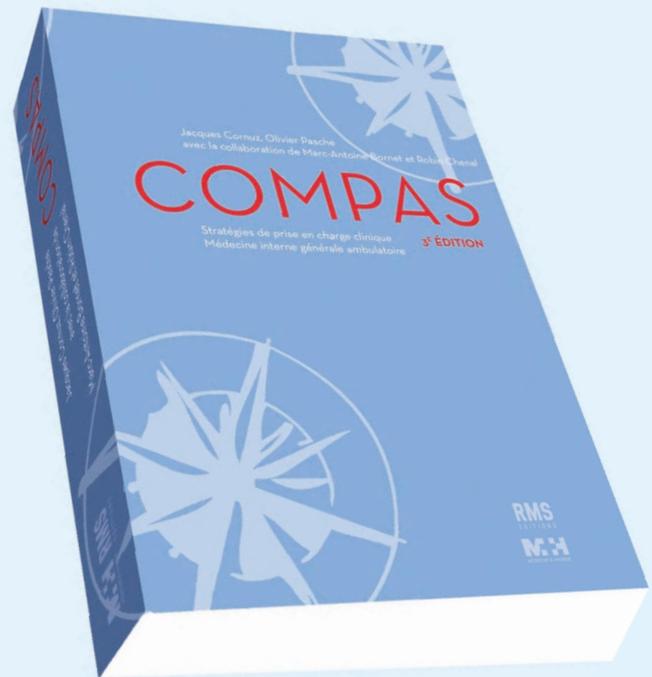
- MEDLINE/PubMed
- EMBASE/Excerpta Medica
- EMCare
- Scopus

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

COMPAS

Stratégies de prise en charge clinique
Médecine interne générale ambulatoire

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



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

3^e édition

COMPAS

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

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

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

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

COMMANDE

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

CHF 69.- / 62 €

Frais de port offerts pour la Suisse.
Autres pays: 5 €

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

Timbre/Nom et adresse

.....

.....

Date et signature

Je désire une facture

Je règle par carte bancaire: Visa Eurocard/Mastercard

Carte N°

Date d'expiration:

Jamais sans mon chat!

PRS FRANÇOIS SPERTINI ET JOERG SEEBACH



Articles publiés
sous la direction de

FRANÇOIS SPERTINI

Service
d'immunologie
et allergie,
CHUV, Lausanne

JOERG SEEBACH

Service
d'immunologie
et d'allergologie,
HUG, Genève

Le sujet pourrait paraître futile au temps des bombardements sans discernement des populations civiles au Moyen-Orient ou de l'épidémie du Coronavirus, mais aucune société n'a jamais vécu avec autant d'animaux de compagnie. Jusqu'à deux tiers des Européens et des Américains selon les régions possèdent qui un chat, qui un chien, une gerbille, un cochon d'Inde, un rat... Il y a certes encore des animaux qui ont une justification professionnelle, gardiens de troupeaux, animaux de rente, etc., mais l'animal de compagnie est devenu pour beaucoup la présence nécessaire, voire le pourvoyeur d'une affection vitale dans une société de plus en plus individualiste et impitoyable pour les personnes les plus fragiles, souvent des personnes âgées et isolées. L'animal de compagnie est également devenu une source de profit qui fait miroiter l'intérêt des grands groupes alimentaires et ne serait-ce que sur ce plan, le marché est estimé à 7,5 milliards de dollars! Sans mentionner le marché des produits d'hygiène et les cosmétiques pour chien ou chat et le traitement de leurs propres allergies. Dans l'intervalle, depuis 2005, l'animal est devenu juridiquement quasi une personne dans le droit suisse. Il n'en reste pas moins que dans le contexte de l'épidémie d'allergie de ces 50 dernières années, un Suisse sur 5 est sensibilisé à au moins un allergène respiratoire et qu'environ 4% le sont aux poils de chat. Cette situation ne peut pas laisser indifférent l'allergologue (ou le généraliste). Peut-il se contenter, comme il y a encore une à deux décennies, «d'éliminer» l'animal en cas d'allergie du propriétaire? Est-ce encore éthique?

Indéniablement, l'allergologue doit adapter sa réponse. L'éviction reste certes la meilleure façon de contrer l'allergie. Mais on ne peut certainement pas, d'un revers de main, décider de la mise à l'écart d'un animal, voire parfois même de l'éliminer tout court. Nous sommes donc tenus, comme dans beaucoup d'autres domaines dans notre société,

d'insister sur l'éducation. Dans les règles de l'art, en fonction du risque familial, chaque personne souhaitant acquérir un animal de compagnie devrait se poser la question du risque allergique et consulter au préalable. L'évaluation du risque allergique reste encore tout à fait confuse malheureusement, et nous en restons à l'anamnèse familiale (et personnelle s'il y a lieu) essentiellement. En présence d'un risque allergique élevé, même si le raisonnement est simplement basé sur la prévalence d'une (de plusieurs) sensibilisation(s) aux pollens, aux squames d'animaux, voire à certains aliments, l'éthique commanderait de déconseiller l'achat d'un animal. Malheureusement, c'est souvent *a retro* que le conseil est pris, après bien souvent le cadeau de Noël surprise, malvenu et inadéquat d'un chat ou d'un chien. La situation devient alors beaucoup plus inconfortable et

**MALHEUREUSE-
MENT, C'EST
SOUVENT A
RETRO QUE LE
CONSEIL EST PRIS**

si en principe toujours l'éviction sera la solution médicalement préférable, il est douteux qu'elle soit la solution affectivement la meilleure pour des individus particulièrement attachés à leur animal et qui se seraient sensibilisés au cours des mois, voire des années à son contact. La situation n'est finalement pas très différente de celle de l'apprenti boulanger auquel il est très difficile de conseiller ou non l'apprentissage en boulangerie devant un rhume des foins. On peut probablement prendre un peu plus de risques pour l'apprenti boulanger dont le choix est un engagement personnel le plus souvent bien ancré ; avec un animal, le choix a priori devrait être plus radical au moindre doute, à la fois pour le bien du patient *et* de l'animal.

Devant le fait accompli, le devenir de l'animal et du patient entre en jeu. En cas d'atteinte bénigne à modérée, et en principe en l'absence d'asthme avéré, la première mesure est d'éloigner si possible l'animal des lieux de vie (chambre à coucher, appartement), de mettre en place des mesures de protection telles que housses pour matelas (valables pour les acariens autant que pour les poils d'animaux),

Bibliographie

1

Thoms F, Jennings GT, Maudrich M, et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d 1, the major feline allergen in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:193-203.

2

Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8 e1-7.

3

Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1715-25.

4

Couroux P, Patel D, Armstrong K, Larche M, Hafner RP. Fel d 1-derived synthetic peptide immunoregulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2015;45:974-81.

5

Worm M, Patel D, Creticos PS. Cat peptide antigen desensitisation for treating cat allergic rhinoconjunctivitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:1347-57.

6

Varney VA, Edwards J, Tabbah K, et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997;27:860-7.

voire de maintenir l'animal à l'extérieur, pour autant que son confort (et celui des voisins...) soit assuré. D'autres stratégies, d'efficacité à évaluer de cas en cas, sont discutées dans l'article de ce numéro (A. Clottu et coll.) comme l'élimination d'une partie des allergènes par une douche régulière de l'animal (chat). Par respect pour cet animal, il est quasiment inconcevable de mettre en route ce type d'approche chez des chats ou des chiens qui n'ont pas pu être habitués très tôt dans leur existence à ce type de manipulations inacceptables de manière forcée et contre lesquelles l'animal ne manquera pas de se rebeller.

Autre plaie générée par l'engouement actuel pour les animaux de compagnie, toute une série d'annonces globalement mystificatrices prennent avantage d'internet pour essayer de placer avec agressivité et monnaies sonnantes et rébuchantes des animaux prétendument hypoallergéniques. À ce jour, il n'existe aucun animal génétiquement modifié (*knock-out* pour un allergène majeur) et ce marché est un pur marché de dupes. Nous ne mentionnerons pas les chevaux frisés, les chihuahuas à cheveux, etc. Récemment, une tentative de vaccination des chats dans l'idée d'induire une réponse anti-Fel d 1 a montré qu'effectivement il était possible de diminuer l'allergénicité de ces chats par cette approche.¹ Mais cette étude a porté sur un collectif encore limité d'animaux seulement et demande à être validée dans le contexte clinique. Scientifiquement parlant, la tentative est intéressante, mais on peut se poser la question d'imposer à des animaux des vaccinations sans intérêt pour leur propre santé et inacceptables pour l'humain dans les mêmes circonstances *mutatis mutandis*, même si ce vaccin s'avère à ce stade inoffensif pour l'animal.

Option plus sérieuse, une désensibilisation spécifique de l'allergène peut être considérée pour le patient. De fait, aucune étude contrôlée de taille satisfaisante n'a été à ce jour menée dans ce domaine, au contraire des récentes études de désensibilisation sublinguale contre les pollens de graminées, de bouleau ou les allergènes des acariens.^{2,3} Des tentatives de désensibilisation basée sur l'injection de cours peptides de Fel d 1 avaient tenu en haleine le milieu allergologique pendant quelques années, tentatives qui malheureusement n'ont pas tenu leur promesses dans des études bien menées et contrôlées par

placebo.^{4,5} Nous ne disposons malheureusement donc pas d'études d'efficacité telles que le souhaitent les organismes de régulation pour démontrer de manière définitive l'efficacité de la désensibilisation aux chats et aux chiens. Toutefois, par le passé, des études raisonnablement bien menées ont tout de même pu donner des indications en faveur de l'efficacité d'une telle désensibilisation pour que celle-ci puisse être proposée dans les limites de certaines précautions (contre-indication: asthme mal contrôlé notamment).⁶ Une désensibilisation, en particulier pour le chat ou le chien, peut s'appliquer non seulement aux professionnels exposés aux poils d'animaux et aux aveugles pour lesquels le chien est essentiel, mais bien évidemment à tous ceux qui posséderaient un chat, ou un chien auquel ils seraient devenus allergiques durant leur cohabitation. La technique reste néanmoins délicate du point de vue sécurité (forme sous-cutanée) pour le chat, mais surtout pour d'autres animaux de ferme tels que chevaux ou bovins. L'induction d'une tolérance par la désensibilisation est largement basée sur une bonne connaissance des allergènes majeurs impliqués dans l'allergie en question. La connaissance de ces allergènes majeurs a considérablement progressé ces deux dernières décennies. C'est le cas pour beaucoup d'animaux actuellement, notamment pour le chat dont l'allergène Fel d 1 est l'allergène principal. Il y a peu de doutes qu'à l'avenir nous pourrions disposer d'une désensibilisation efficace basée soit sur des extraits totaux (voire enrichis) d'allergènes du chat, soit sur des allergènes recombinants (ou autres adaptations), en espérant que puissent être effectuées des études satisfaisant aux exigences des autorités de régulation.

En conclusion, l'animal est devenu juridiquement une personne dont la dignité et le bien-être doivent être respectés, et il n'est plus concevable de simplement l'écartier, voire de s'en débarrasser sans autre forme de procès. Nul doute qu'à l'avenir, la place des animaux de compagnie se renforçant dans notre société, on en apprendra plus sur la nature des allergènes qui leur sont propres et sur les possibilités d'induire une tolérance, afin de faciliter la vie des patients allergiques et leur permettre de cohabiter avec ces partenaires «inférieurs» devenus souvent indispensables.

**CE COMMERCE
EST UN PUR
MARCHÉ DE
DUPES**

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 675-8

Angioédèmes héréditaires sur déficit en C1-inhibiteur: nouveautés thérapeutiques

F. Stehlin et C. Ribl

Les angioédèmes (AE) héréditaires de types I et II sont dus à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase ou C1-inhibiteur (C1-INH). Cette molécule régule la formation de bradykinine, un puissant médiateur vasoactif. En cas d'accumulation de bradykinine, les patients développent des œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux douloureux qui persistent plusieurs jours. L'atteinte des voies aériennes comporte un risque de suffocation. Ce type d'angioédème ne répond pas aux antihistaminiques, aux corticoïdes ni à l'adrénaline. Le traitement de la crise comprend l'injection de concentré de C1-INH ou d'icatibant, un antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine. Le traitement préventif vise à diminuer la fréquence et la sévérité des crises. L'inhibition de la kallikréine plasmatique par lanadélumab, un anticorps monoclonal administré en sous-cutané, constitue une approche efficace et bien tolérée.

Rev Med Suisse 2020; 16: 694-7

Syndrome de Widal: manifestations cliniques, physiopathologie et avancées thérapeutiques

S. Vandenberghe-Dürri, B. N. Landis et P. Jandus

Le syndrome de Widal (SW) (également connu sous le nom de triade de Samter, maladie respiratoire exacerbée par l'Aspirine) est une entité clinique caractérisée par la triade comprenant un asthme, une polyposse nasale et une intolérance aux AINS. La physiopathologie de cette maladie, bien qu'incomplètement élucidée, est caractérisée par un déséquilibre dans le métabolisme de l'acide arachidonique (AA) en faveur de la voie des cystéinyl-leucotriènes (cysLT). Son traitement repose sur une prise en charge médicamenteuse agressive de l'asthme et des polypes et, dans des situations avancées, la prise en charge chirurgicale de la polyposse. L'avènement des traitements par anticorps monoclonaux a montré des résultats encourageants pour les alternatives thérapeutiques futures.

Rev Med Suisse 2020; 16: 670-4

Prise en charge du syndrome des anticorps antiphospholipides chez l'adulte

J. Doms, A. Horisberger et C. Ribl

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par l'expression d'anticorps antiphospholipides (APL) et des manifestations cliniques variées. Les critères de classification du SAPL stipulent l'association d'une thrombose vasculaire ou d'une morbidité obstétricale typique et la détection répétée d'APL à au moins 12 semaines d'intervalle. Les dernières recommandations de prise en charge du SAPL proposent d'établir un profil de risque basé sur le type et le taux des APL détectés, afin de définir l'intensité des mesures préventives. À ce jour, les anticoagulants oraux directs sont à éviter lors de SAPL, en particulier en cas de profil APL à haut risque ou de thrombose artérielle. Au-delà du simple aspect de l'anticoagulation, d'autres approches comme l'hydroxychloroquine sont en cours d'étude dans le SAPL.

Rev Med Suisse 2020; 16: 688-93

Allergies aux animaux à poils: mythes et réalités

A. Clottu, R. Mahdi Aljedani et F. Spertini

Les allergies aux mammifères à poils sont une problématique répandue, et une hypersensibilité aux phanères d'animaux est à rechercher devant toute rhino-conjonctivite ou tout asthme perannuels. Une anamnèse soigneuse associée aux prick-tests permet d'orienter le diagnostic, qui sera en cas de doute complété par des dosages d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques. Face à une hypersensibilité avérée, l'éviction est la pierre angulaire de la prise en charge, associée à un traitement symptomatique. En cas d'impossibilité pour le patient de se séparer de son animal, des mesures existent pour diminuer la charge en allergènes, bien qu'elles soient insuffisantes pour prévenir toute exacerbation des symptômes, surtout en cas d'asthme. Des désensibilisations existent pour l'allergie au chat et au chien, à discuter au cas par cas.

Rev Med Suisse 2020; 16: 679-82

MRGPRX2, le retour des pseudo-allergies: un pas en avant et deux en arrière

D. Spoerl

Depuis la description en 2015 du récepteur MRGPRX2 sur les mastocytes, responsable des pseudo-allergies, nos connaissances concernant ce type de réaction médicamenteuse ressemblant à une allergie ne cessent d'augmenter, tout comme la liste de médicaments qui pourraient induire ce type de réaction. Contrairement aux réactions IgE-médiées, les réactions pseudo-allergiques sont dose-dépendantes et prévisibles, et pourraient être prévenues, en cas de nouvelle administration du médicament incriminé, simplement par réduction de la dose ou de la vitesse d'administration. Malheureusement, nous ne disposons pas encore d'outils en clinique permettant de les diagnostiquer. Cette revue de la littérature résume les découvertes des quatre dernières années, qui remettent beaucoup de dogmes en question.

Rev Med Suisse 2020; 16: 684-7

Allergie à la viande rouge

O. Marchal et D. Allali

L'objectif de cet article est d'informer le praticien sur l'allergie à la viande de mammifère. L'allergène principal de la viande «rouge» est l'alpha-gal (galactose-alpha-1,3-galactose) présent dans les viandes et tissus des mammifères non primates. Il peut entraîner des anaphylaxies immédiates IgE-médiées, dont les symptômes sont typiquement à distance de la prise alimentaire, le plus souvent 3 à 6 heures après l'ingestion. Les réactions comprennent souvent, voire uniquement, des manifestations gastro-intestinales, mais peuvent aller jusqu'à des anaphylaxies de stade IV. Une bonne anamnèse, des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques sanguines permettent de poser le diagnostic. L'attitude consiste à éviter strictement toute consommation de viande de mammifères (y compris les gélatines) ainsi que l'exposition à des produits qui peuvent contenir de l'alpha-gal, notamment le cétuximab.

Prise en charge du syndrome des anticorps antiphospholipides chez l'adulte

Drs JACQUELINE DOMS^a, ALICE HORISBERGER^a et CAMILLO RIBI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 670-4

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par l'expression d'anticorps antiphospholipides (APL) et des manifestations cliniques variées. Les critères de classification du SAPL stipulent l'association d'une thrombose vasculaire ou d'une morbidité obstétricale typique et la détection répétée d'APL à au moins 12 semaines d'intervalle. Les dernières recommandations de prise en charge du SAPL proposent d'établir un profil de risque basé sur le type et le taux des APL détectés, afin de définir l'intensité des mesures préventives. À ce jour, les anticoagulants oraux directs sont à éviter lors de SAPL, en particulier en cas de profil APL à haut risque ou de thrombose artérielle. Au-delà du simple aspect de l'anticoagulation, d'autres approches comme l'hydroxychloroquine sont en cours d'étude dans le SAPL.

Management of the antiphospholipid syndrome in adults

The antiphospholipid syndrome (APS) is a complex autoimmune disease characterized by the expression of antiphospholipid antibodies (APL) and a variety of clinical presentation. The latest classification defines APS by the occurrence of vascular thrombosis and/or typical obstetrical morbidity together with persistently detectable APL at least 12 weeks apart. The latest recommendation proposes a risk profile based on the type and titer of APL detected, in order to guide the intensity of prophylactic measures. Based on current knowledge, novel oral anticoagulants should not be used in APS, particularly in patients with a high-risk APL profile or arterial thrombosis. Beyond the mere aspect of anticoagulant treatment, immunomodulatory approaches to the APS such as hydroxychloroquine are under investigation.

INTRODUCTION

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par des événements thrombotiques ou obstétricaux survenant dans le contexte d'autoanticorps spécifiques. Le SAPL peut survenir de façon isolée (SAPL primaire) ou en association avec d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique (LES). Dans la population générale, la prévalence exacte des anticorps antiphospholipides (APL) n'est pas

connue. Une étude chez des donneurs de sang a retrouvé un test positif pour l'anticoagulant lupique (LA) chez 1% et des anticorps anticardiolipines (aCL) chez 10%. Ces anticorps ne persistent toutefois que chez < 1% à 1 an.¹ Parmi les patients âgés de moins de 50 ans avec un premier événement thromboembolique veineux non provoqué, 10% présentent des APL. Chez les sujets atteints de LES, la prévalence des APL dépasse 30% et s'associe à une morbidité augmentée.² La présence d'APL chez des patients asymptomatiques n'est pas suffisante pour retenir le diagnostic de SAPL, mais elle est associée à un risque augmenté de thromboses ou de morbidité obstétricale. Il est donc important d'identifier les personnes à risque et de proposer des mesures préventives ou thérapeutiques adaptées.

PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré les progrès sur la découverte de facteurs génétiques et environnementaux associés au SAPL, la pathogénie menant à la production d'APL reste inconnue. Le rôle pathogène des APL est médié par divers mécanismes. Une des cibles majeures des APL est la bêta-2-glycoprotéine I (β_2 -GPI), une protéine plasmatique liée aux phospholipides. La liaison entre APL et épitopes ciblés aboutit à une cascade d'événements conduisant à un état pro-inflammatoire et procoagulant. L'activation des cellules inflammatoires et endothéliales découle entre autres d'une augmentation de l'activité du complément et de l'expression de molécules d'adhésion, du facteur tissulaire et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. L'état procoagulant résulte d'une augmentation de l'expression plaquettaire de la glycoprotéine IIb/IIIa et d'une diminution des facteurs anticoagulants et fibrinolytiques. L'activité de ces APL conduit par conséquent à une vasculopathie, des thromboses et des complications obstétricales.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SAPL

On distingue habituellement les manifestations thrombotiques et les manifestations obstétricales. Les thromboses peuvent toucher n'importe quel lit vasculaire. Pour les événements artériels, il s'agit le plus souvent d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques. L'atteinte veineuse se présente sous forme de thromboses veineuses profondes et/ou d'embolies pulmonaires. L'étendue des manifestations pouvant s'observer dans le SAPL est toutefois bien plus vaste (**tableau 1**). Le syndrome de Sneddon est une entité associant livedo réticulaire et accidents ischémiques cérébraux.

^aService d'immunologie et allergologie, Département de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne
jacqueline.doms@chuv.ch | alice.horisberger@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch

TABLEAU 1
Étendue des manifestations cliniques du SAPL (liste non exhaustive)

Les manifestations en gras sont les plus fréquemment observées dans le cadre de SAPL. Celles marquées par une * sont les principales manifestations non incluses dans les critères de classification de Sydney.

Atteinte	Manifestation
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Accident vasculaire cérébral (AVC) • Épilepsie* • Dysfonction cognitive (sans AVC)* • Lésions de la substance blanche sous-corticale* • Myéélite transverse*
Ophthalmologique	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboses artérielles ou veineuses de la rétine
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Embolie pulmonaire • Hypertension pulmonaire, y compris non thromboembolique*
Cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboses veineuses profondes • Coronaropathie • Végétations ou épaississement valvulaire (endocardite de Libman-Sacks)*
Tractus digestif	<ul style="list-style-type: none"> • Ischémie mésentérique • Syndrome de Budd-Chiari • Infarctus hépatique
Surrénale	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboses veineuses surrénaliennes
Rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Microangiopathie thrombotique aiguë* • Lésions vaso-occlusives chroniques (néphropathie associée aux APL)*
Dermatologique	<ul style="list-style-type: none"> • Livedo réticulé et racemosa* • Vasculopathie livedoïde* • Ulcération cutanée* • Gangrène digitale
Osseuse	<ul style="list-style-type: none"> • Ostéonécrose aseptique*
Hématologique	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopénie* • Anémie hémolytique*
Immunologique	<ul style="list-style-type: none"> • Consommation du complément (C4) • Coombs positif
Gynécologique	<ul style="list-style-type: none"> • Pertes fœtales • Prééclampsie • Accouchement prématuré

(Adapté de réf.16).

Les manifestations obstétricales sont détaillées dans les critères de classification ci-dessous. En dehors de ceux-ci, d'autres problèmes gynéco-obstétricaux peuvent être associés à la présence d'APL, tels que les pertes fœtales répétées à < 10 semaines d'aménorrhée ne remplissant pas les critères (moins que 3 ou non consécutives), échec de plusieurs tentatives de fécondation *in vitro*, prématurité au-delà de la 34^e semaine de grossesse et survenue tardive de prééclampsie.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU SAPL

La définition actuelle du SAPL s'appuie sur les critères de Sydney de 2005, basés sur une révision de ceux de la classification de Sapporo (**tableau 2**). Le SAPL est confirmé en présence d'au moins une des manifestations cliniques définies (thromboses vasculaires ou complications obstétricales caractéristiques) et de la détection répétée d'APL (2 fois à au moins 12 semaines d'intervalle) par une technique de référence.

TABLEAU 2
Classification du SAPL selon les critères de Sydney (ou de Sapporo révisés)

Le SAPL est retenu en présence de > 1 critère clinique ET > 1 critère biologique. aβ2-GPI: anti-bêta-2-glycoprotéine I; IgG: immunoglobuline G; IgM: immunoglobuline M; aCL: anticorps anticardiolipines.

Critères cliniques
Thrombose vasculaire

≥ 1 épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux.

La thrombose peut toucher tout tissu ou organe (à l'exception de thrombophlébites superficielles) et doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie et/ou à l'examen anatomo-pathologique – dans ce cas la thrombose doit être présente sans qu'il y ait d'inflammation de la paroi vasculaire significative).

Morbidity obstétricale

• ≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10^e semaine de grossesse OU

• ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal à ou avant la 34^e semaine de grossesse due à une éclampsie ou une prééclampsie sévère ou une insuffisance placentaire OU

• ≥ 3 fausses couches consécutives inexpliquées avant la 10^e semaine de grossesse, après exclusion de causes anatomiques, hormonales ou chromosomiques.

Critères biologiques

• aCL (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à au moins 12 semaines d'intervalle, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99^e percentile) mesuré par une technique ELISA standardisée.

• Lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis.

• Anticorps aβ2-GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99^e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

(Adapté de réf.17).

Les tests de détection d'APL actuellement utilisés sont de 2 types:

1. Des tests fonctionnels visant à détecter la présence d'un anticoagulant circulant lupique, aussi appelé anticoagulant circulant ou anticoagulant lupique (LA).
2. Les aCL immunoglobuline G (IgG) ou immunoglobuline M (IgM) et les anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I (aβ2GPI) IgG et IgM, mesurés par la technique ELISA ou par chimioluminescence.

D'autres types d'APL en dehors de ceux inclus dans la classification de Sydney ont été identifiés, mais ne sont pas actuellement dosés de routine. Les anticorps dirigés contre le complexe phosphatidylsérine/prothrombine par exemple semblent fortement associés à la présence d'un LA et d'événements thrombotiques veineux et artériels.³ De même, les anticorps dirigés contre le domaine 1 de la protéine β₂GPI seraient plus étroitement associés aux événements vasculaires. Concernant les aCL et aβ₂GPI d'isotype immunoglobuline A (IgA) proposés par certains laboratoires, ils ne font pas partie des critères actuels du SAPL, bien qu'ils semblent associés à un risque augmenté d'événements vasculaires. À noter qu'ils ont été inclus dans les derniers critères biologiques de classification du LES.⁴

PRISE EN CHARGE INITIALE

Malgré l'établissement de ces critères de classification, la signification clinique des APL et la prise en charge du patient restent complexes. Un groupe d'experts sous l'égide de la Ligue européenne de lutte contre le rhumatisme (EULAR) a

publié en 2019 des recommandations pour uniformiser la prise en charge du SAPL basées sur une revue systématique de la littérature et l'opinion d'experts.⁵ Face à un patient avec des APL confirmés, il s'agira en premier lieu de définir son profil de risque sur la base des éléments suivants:

- Profil des APL (**tableau 3**):
 - Type d'APL.
 - Présence unique ou multiple d'APL (double ou triple).
 - Taux d'APL (titre faible, modéré ou élevé).
- Comorbidités: présence de facteurs de risque additionnels tels qu'une maladie auto-immune concomitante, des antécédents d'événements thrombotiques et/ou obstétricaux et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire standards.

La fréquence des thromboses est plus élevée en présence d'un LA⁶ et le risque de récurrence thromboembolique est augmenté lors d'une double ou triple positivité. Concernant les aCL et a β 2GPI, les IgG sont plus fortement associées à des événements cliniques que les IgM.⁷

THROMBOPROPHYLAXIE PRIMAIRE

Une prophylaxie par Aspirine (acide acétylsalicylique (ASA)) à faible dose (75-100 mg/jour) est recommandée dans les cas de profil d'APL à haut risque chez les patients asymptomatiques porteurs d'APL, ceux avec un LES sans antécédent de complication thromboembolique ou obstétricale et chez les femmes en dehors de la grossesse lors d'antécédent de SAPL obstétrical. L'utilisation d'ASA prophylactique est appuyée par une méta-analyse publiée en 2014 qui indique une diminution de moitié du risque de première thrombose en cas de LES ainsi que chez les patients asymptomatiques porteurs d'APL.⁸ De plus, deux études observationnelles indiquent qu'une prophylaxie par ASA semble également réduire le risque de thrombose chez les patients atteints d'un LES avec de faibles valeurs d'APL.^{9,10}

THROMBOPROPHYLAXIE SECONDAIRE

Un traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK) avec un INR cible entre 2 et 3 est recommandé chez les patients avec

TABLEAU 3		Risque d'événements cliniques selon le profil des APL
------------------	--	--

APL: anticorps antiphospholipides; IgG: immunoglobuline G; IgM: immunoglobuline M.

Niveau de risque	Profil d'expression des APL
Risque élevé	Anticoagulant lupique avec ou sans anticorps anticardiolipine ou anti-b β 2-glycoprotéine I d'isotype IgG et/ou IgM à titre moyen ou élevé (> 40 CU ou > 99 ^e percentile)
Risque modéré	Anticorps anticardiolipine ou anti-b β 2-glycoprotéine I d'isotype IgG et/ou IgM à titre moyen ou élevé (> 40 CU ou > 99 ^e percentile) sans anticoagulant de type lupique
Risque faible	Anticorps anticardiolipine ou anti-b β 2-glycoprotéine I d'isotype IgG et/ou IgM à faible titre (20-39 CU) sans anticoagulant de type lupique

(Adapté de réf:5).

un SAPL et un premier épisode de thrombose veineuse, en relais à un traitement initial par héparine. En présence de thrombose non provoquée, l'anticoagulation doit être maintenue à long terme. En cas de thrombose veineuse provoquée, par exemple après une chirurgie, l'anticoagulation doit être maintenue selon les recommandations internationales pour les patients sans SAPL. La durée de l'anticoagulation peut toutefois être prolongée en fonction du profil d'APL et de la présence de facteurs de risque additionnels.

Chez les patients avec un SAPL et un premier épisode de thrombose artérielle, une anticoagulation par AVK est recommandée et est préférable à un traitement par ASA, en particulier chez les patients avec un profil d'APL de type haut risque et des thromboses hors de la vascularisation cérébrale. Un INR cible à 2-3 ou 3-4 est recommandé selon les centres, en prenant en compte le risque individuel de saignement et de thrombose récidivante. L'ajout d'ASA en plus d'un AVK avec cible d'INR 2-3 est réservé aux patients à risque significatif d'événement cardiovasculaire récidivant.

Les thromboses récidivantes malgré l'utilisation d'AVK sont une complication reconnue du SAPL. Elles ont tendance à récidiver dans le même lit vasculaire que la thrombose initiale. Il n'existe pas d'études de qualité pour guider la prise en charge dans cette situation particulière. Les recommandations suggèrent soit l'ajout d'ASA aux AVK, soit la majoration de l'INR cible à 3-4 ou le remplacement de l'AVK par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), voire une combinaison de ces approches. Il est important de préciser que les APL peuvent prolonger de manière artificielle le temps de prothrombine et fausser le résultat de l'INR, ce qui peut résulter en un dosage sous-thérapeutique des AVK. Le dosage concomitant de l'activité du facteur X peut être utile en début d'anticoagulation.

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)

L'évidence actuelle indique que le recours au NACO dans le SAPL est risqué. L'étude TRAPS était censée évaluer de manière randomisée et contrôlée l'efficacité et la sécurité d'une anticoagulation par rivaroxaban comparé à un AVK (warfarine) chez les patients atteints d'un SAPL avec profil d'anticorps à haut risque (triple positivité des APL). L'étude a dû être interrompue prématurément en raison d'un excès d'événements thromboemboliques (principalement artériels) dans le groupe traité par rivaroxaban.¹¹ Sur cette base, il est recommandé de ne pas utiliser un NACO chez les patients avec une triple positivité d'APL.

Une autre étude randomisée ouverte qui a comparé 20 mg de rivaroxaban à un AVK avec un INR cible à 2-3 a montré un dédoublement du risque de thrombose récidivante chez les patients recevant le NACO versus l'AVK, surtout chez ceux ayant présenté des événements artériels, un livedo réticulé ou des lésions valvulaires.¹² De ce fait, il est recommandé d'éviter les NACO chez des patients avec un SAPL artériel.

Une troisième étude contrôlée, ASTRO-APS, visant à comparer l'apixaban aux AVK dans le SAPL, a été modifiée en cours de protocole, afin de ne plus inclure de patients ayant présenté

une thrombose artérielle. Les recommandations de l'EULAR indiquent que les NACO pourraient être envisagés chez les patients atteints d'un SAPL à expression veineuse et chez lesquels la cible d'INR est difficile à atteindre malgré une bonne adhérence aux AVK, ou en cas de contre-indication à ces derniers.

PRISE EN CHARGE DU SAPL OBSTÉTRICAL

Une consultation préconception doit être proposée chez toute patiente porteuse d'APL ou connue pour un SAPL afin de déterminer le risque spécifique et la prise en charge durant la grossesse.

Une prophylaxie par ASA durant la grossesse doit être envisagée chez les patientes porteuses d'APL de type haut risque, sans antécédent de thromboses ou de complications obstétricales, qu'elles soient atteintes d'un lupus ou non. Un traitement combiné d'ASA et d'HBPM à dose prophylactique est recommandé durant la grossesse chez les femmes avec un antécédent de SAPL obstétrical, sans antécédent thrombotique. Un traitement par ASA seul peut être proposé aux patientes avec un antécédent d'accouchement précoce (< 34 semaines de gestation) secondaire à une insuffisance placentaire. L'ASA doit idéalement être débuté avant la conception et l'HBPM sera ajoutée lorsque la grossesse aura été confirmée. L'HBPM doit être poursuivie durant 6 semaines après l'accouchement en raison d'un risque thrombotique augmenté dans le post-partum. En cas d'antécédent de SAPL thrombotique, l'HBPM doit être utilisée à dose thérapeutique durant la grossesse, en plus de l'ASA.

AU-DELÀ DES AGENTS ANTITHROMBOTIQUES

L'anticoagulation n'est généralement pas efficace sur les manifestations non thrombotiques du SAPL. Plusieurs autres approches ont été tentées empiriquement ou sont en cours d'évaluation. Les immunosuppresseurs classiques, tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou le rituximab, sont utilisés pour la gestion de manifestations non thrombotiques du SAPL ou en cas d'échappement au traitement anticoagulant. Sur la base d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques du SAPL, de nouvelles approches telles que l'inhibition de la voie *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) ou celle du complément sont proposées.

Plusieurs études suggèrent que l'hydroxychloroquine a des effets bénéfiques sur la prise en charge du SAPL thrombotique¹³ ainsi que la prévention des complications liées à la grossesse.¹⁴ L'étude contrôlée HYPATIA par exemple évalue l'utilité de l'ajout d'un traitement d'hydroxychloroquine par

rapport au placebo sur l'évolution de la grossesse chez les femmes enceintes exprimant des APL.

Plusieurs données suggèrent que les statines peuvent abaisser le risque de thrombose en cas de SAPL, avec une réduction des biomarqueurs inflammatoires et prothrombotiques, tels que l'interleukine-6 et le facteur tissulaire soluble, ainsi qu'une réduction de l'activation des cellules endothéliales, et l'expression de facteur tissulaire induite par les APL. Dans une série de grossesses chez des femmes avec SAPL obstétrical, l'ajout de 20 mg/jour de pravastatine au traitement d'ASA et d'HBPM semblait améliorer les signes de prééclampsie, dont la pression artérielle, la protéinurie et la perfusion placentaire.¹⁵

CONCLUSION

Le SAPL doit être retenu face à un événement clinique suggestif, tel qu'un événement thrombotique ou une complication obstétricale, dans le contexte d'APL positifs confirmés. Il est important de reconnaître les patients à risque de complication lors de la mise en évidence d'APL dans le but de guider la prise en charge. Celle-ci dépendra du profil de risque des APL, des comorbidités du patient et de la présence d'une éventuelle grossesse en cours. Il est recommandé d'introduire de l'ASA chez tous les patients asymptomatiques à haut risque de complication. Les NACO sont moins efficaces que les AVK dans le SAPL et ne doivent donc pas être utilisés chez les patients avec un profil APL à haut risque ou lors d'antécédents de thrombose artérielle.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique qui se manifeste par des complications thrombotiques et obstétricales en présence d'anticorps antiphospholipides (APL)
- Le profil d'APL d'un patient permet de stratifier le risque de complications et de guider les mesures préventives
- Les nouveaux anticoagulants oraux sont moins efficaces que les antagonistes de la vitamine K dans le SAPL et ne doivent pas être utilisés chez les patients avec un profil APL à haut risque ou des antécédents de thrombose artérielle
- Un traitement immunomodulateur du SAPL par hydroxychloroquine est en cours d'évaluation

1 Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994;72:209-13.

2 Ünlü O, Zuilly S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* 2016;3:75-84.

3 Sciascia S, Radin M, Cecchi I, et al. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-phosphatidylserine/prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study. *Front Immunol* 2019;10:376.

4 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of

Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1400-12.

5 **Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296-304.

6 Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E,

et al. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus* 1997;6:467-73.

7 Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of

- their association with thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1530-48.
- 8 Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014;13:281-91.
- 9 Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, et al. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007;16:39-45.
- 10 Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009;61:29-36.
- 11 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71.
- 12 Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2019; epub ahead of print.
- 13 Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost* 2013;11:1927-9.
- 14 Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14:498-502.
- 15 Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, et al. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest* 2016;126:2933-40.
- 16 Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:2010-21.
- 17 **Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014;48-49:20-5.

* à lire

** à lire absolument

Angioœdèmes héréditaires sur déficit en C1-inhibiteur: nouveautés thérapeutiques

Drs FLORIAN STEHLIN^a et CAMILLO RIBI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 675-8

Les angioœdèmes (AE) héréditaires de types I et II sont dus à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase ou C1-inhibiteur (C1-INH). Cette molécule régule la formation de bradykinine, un puissant médiateur vasoactif. En cas d'accumulation de bradykinine, les patients développent des œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux douloureux qui persistent plusieurs jours. L'atteinte des voies aériennes comporte un risque de suffocation. Ce type d'angioœdème ne répond pas aux antihistaminiques, aux corticoïdes ni à l'adrénaline. Le traitement de la crise comprend l'injection de concentré de C1-INH ou d'icatibant, un antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine. Le traitement préventif vise à diminuer la fréquence et la sévérité des crises. L'inhibition de la kallibréine plasmatique par lanadélumab, un anticorps monoclonal administré en sous-cutané, constitue une approche efficace et bien tolérée.

Hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency: novel approaches

Hereditary angioedema type 1 and 2 are due to a deficiency in C1-esterase inhibitor. This molecule inhibits the generation of bradykinin, a potent inflammatory mediator that increases vascular permeability. Upon accumulation of bradykinin, patients affected develop painful subcutaneous or submucosal edemas that last for several days. In case the upper airways are affected, there is risk of suffocation. This type of angioedema does not respond to antihistamines, corticosteroids or epinephrine. Management of angioedema attacks consists in injecting C1-esterase inhibitor concentrate or icatibant, a bradykinin receptor B2 antagonist. Preventive measures aim at reducing the frequency and the severity of angioedema attacks. Inhibition of plasma kallikrein by lanadelumab, a monoclonal antibody administered subcutaneously, is effective and well tolerated.

INTRODUCTION

L'angioœdème (AE) est un œdème des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux, résultant d'une augmentation transitoire de la perméabilité vasculaire par la libération de médiateurs vasoactifs.¹ Il peut toucher n'importe quel endroit du corps, mais atteint préférentiellement le visage, les parties génitales et les régions palmoplantaires.² Les AE histaminiques surviennent suite à une libération d'histamine et autres produits par dégranulation de mastocytes (par exemple, lors d'une

anaphylaxie). L'AE histaminique s'associe volontiers à une urticaire. Ce type d'AE répond habituellement bien aux médicaments utilisés pour traiter une réaction allergique, à savoir adrénaline, antihistaminiques H1 et corticostéroïdes systémiques. Les AE bradykiniques en revanche surviennent lors d'une accumulation de bradykinine, par exemple, dans le cadre d'un déficit en C1-inhibiteur (C1-INH). L'AE bradykinique peut être confondu au premier abord avec un AE histaminique, surtout lorsqu'il touche le visage.

Un AE bradykinique se veut le plus souvent blanc, volontiers asymétrique, plus douloureux que prurigineux, et persiste habituellement plus de 24 heures (2-5 jours). L'atteinte des voies respiratoires supérieures est particulièrement redoutée, car elle entraîne un risque de suffocation. Dans les formes héréditaires, l'atteinte digestive sur œdème de la paroi intestinale n'est pas rare et peut occasionner un tableau d'abdomen aigu. Ces caractéristiques cliniques, l'absence d'urticaire et la résistance aux antihistaminiques, aux corticostéroïdes et/ou à l'adrénaline permettent habituellement de distinguer l'AE bradykinique de l'AE histaminique.

La **figure 1** résume le bilan diagnostique des AE bradykiniques à effectuer ensuite. Devant une présentation clinique suspecte d'AE bradykinique, il convient de doser, idéalement en période de crise, le complément C4 et le C1-INH fonctionnel (la mesure de l'activité enzymatique du C1-INH dans le plasma ou le sérum) et le C1-INH circulant (le dosage pondéral du C1-INH dans le sérum ou le plasma). En cas d'abaissement de ces paramètres, le diagnostic d'un AE bradykinique sur déficit en C1-INH est à suspecter. Il convient alors de rechercher si le déficit en C1-INH est héréditaire (présentation avant l'âge de 30 ans, anamnèse familiale positive) ou acquis (très rare et souvent associé à un syndrome lymphoprolifératif).

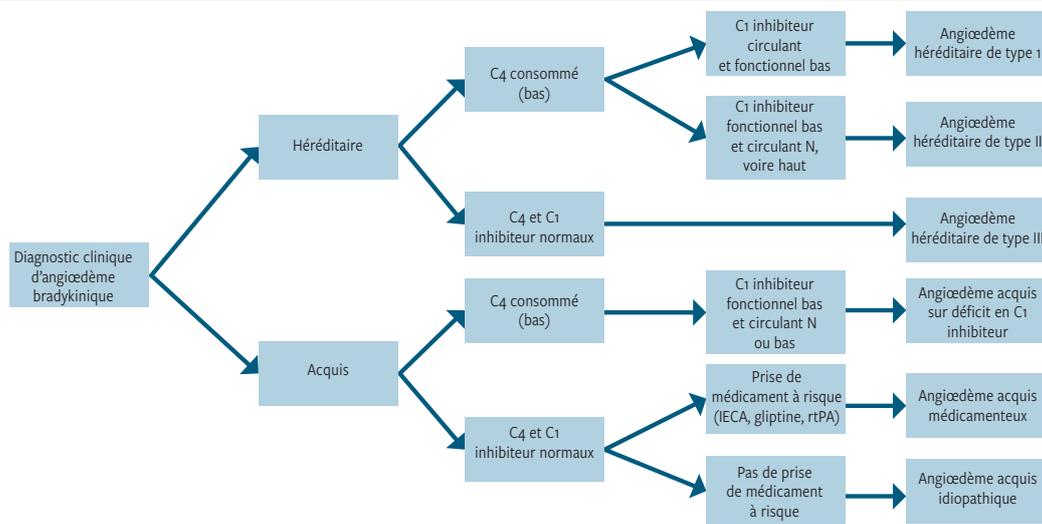
Les AE héréditaires de types I et II sont liés à un déficit en C1-INH. Ce déficit entraîne une augmentation de l'activité de la kallibréine plasmatique. Cette enzyme catalyse la production de bradykinine à partir de kininogène de haut poids moléculaire (**figure 2**). L'activation de cette cascade inflammatoire nécessite un facteur déclenchant, souvent aspécifique. La bradykinine se lie à deux récepteurs et augmente entre autres la perméabilité vasculaire.

Le déficit en C1-INH peut être pondéral (forte diminution du C1-INH circulant – AE héréditaire de type I) ou fonctionnel (dosage du C1-INH circulant normal mais fonction déficiente – AE héréditaire de type II).

^aService d'immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne
florian.stehlin@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch

FIG 1 Bilan diagnostique de l'AE bradykinique^{2,4}

IECA: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; rtPA: recombinant tissue plasminogen activator; N / normal.



En dehors des rares formes héréditaires, la majorité des AE bradykiniques sont d'origine médicamenteuse et ne dépendent pas d'un déficit en C1-INH. Chez tout patient présentant un AE isolé, il est primordial de rechercher la prise de médicaments réputés induire un AE bradykinique, à savoir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptines), les agents thrombolytiques (dérivés de l'activateur tissulaire du plasminogène). Avec ces médicaments, l'accumulation de bradykinine survient en aval, par inhibition des kininases impliquées dans la dégradation du peptide.

Le traitement d'une poussée d'AE bradykinique comprend l'évitement du facteur déclenchant (par exemple, en cas d'AE induit par les IECA ou gliptines: éviction de cette classe de médicaments à vie) et l'administration intraveineuse (IV) de concentré de C1-INH ou sous-cutanée d'un inhibiteur du récepteur B2 de la bradykinine (icatibant) si besoin.

TRAITEMENT PRÉVENTIF DES AE HÉRÉDITAIRES DE TYPES I ET II

Le traitement préventif des AE héréditaires de types I et II a pour but de diminuer la fréquence et la sévérité des crises d'AE. Il ne dispense pas de la prescription de traitements d'urgence (concentrés en C1-INH, icatibant) dont le patient doit être en possession en cas de crise.

Il convient tout d'abord d'éviter les facteurs pouvant péjorer l'AE tels que les œstrogènes (diminution des taux résiduels de C1-INH) ainsi que les IECA et gliptines (inhibition du catabolisme de la bradykinine) et d'anticiper les situations à risque (intervention dentaire, opération).

L'indication à un traitement médicamenteux préventif varie en fonction des sociétés savantes. Selon les recommandations françaises, ce dernier pourra être proposé à partir de cinq crises par an.³ Selon les recommandations WAO/EAACI 2017,⁴

le traitement préventif est indiqué en cas de situation associée à une intensification de l'activité de la maladie.

La mise en place du traitement préventif est une décision personnalisée, adaptée à la fréquence, à l'intensité et à la tolérabilité des crises présentées par le patient. Trois traitements sont actuellement utilisés.

Perfusions de C1-INH

Les perfusions de C1-INH (Cinryze pour cette indication) sont autorisées en Suisse pour le traitement préventif de l'AE héréditaire. Leur efficacité a été attestée dans une étude qui a montré une baisse du nombre de crises à 6,26 crises en comparaison de 12,73 sur une période de 12 semaines (avec réduction de la durée et de la sévérité des crises).⁵ Elles sont recommandées en première intention.⁴ La posologie est de 1000 U deux fois par semaine, la fréquence et le dosage pouvant être adaptés à l'évolution clinique.⁶

Une vaccination contre les hépatites A et B est recommandée avant leur usage, car il s'agit de produits dérivés du sang.⁴ Les risques sont essentiellement infectieux et thrombotiques et sont rares; les thromboses touchent préférentiellement des personnes à risque thrombotique.⁴

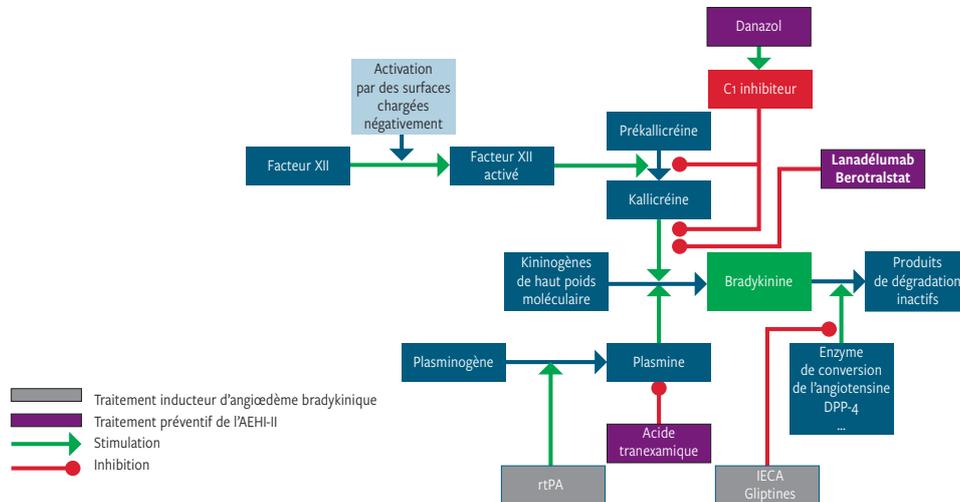
La principale limitation de ce traitement est liée à la nécessité d'une injection IV deux fois par semaine. Un concentré de C1-INH nommé Haegarda, d'usage plus aisé car administré en sous-cutané, a récemment été développé et approuvé aux États-Unis et au Canada. Il n'a pour l'heure pas été approuvé par Swissmedic.

Danazol

Un traitement de deuxième ligne efficace⁷ est le danazol, un androgène atténué qui stimule la production de C1-INH. Non commercialisé en Suisse, il nécessite d'être obtenu auprès d'une pharmacie internationale. Malgré une efficacité dé-

FIG 2 Physiopathologie des AE bradykiniques

Le schéma montre les interactions médicamenteuses et les sites d'actions des traitements préventifs.^{2,12}
DPP4: dipeptidyl peptidase-4; IECA: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; AEHII: angioedème héréditaire de types I ou II; rtPA: recombinaut tissue plasminogen activator.



montrée, ce traitement est grevé d'importants effets indésirables (notamment risque de virilisation, aménorrhée, hirsutisme, céphalées, gain de poids, risque de carcinome hépatocellulaire, dyslipidémie et athérogenèse) et il existe de multiples interactions médicamenteuses (par exemple, avec les statines). La posologie varie entre 100 mg/j et 200 mg trois fois par jour; il est toutefois recommandé d'utiliser la dose minimale efficace (éviter une dose d'entretien > 200 mg/j de manière prolongée, privilégier sinon un autre traitement). Un suivi clinique, lipidique et hépatique régulier avec échographie au minimum annuelle et tests hépatiques/lipidiques au minimum semestriels est recommandé. L'usage de cette molécule est donc fortement limité par un profil de risque important qui contre-indique *de facto* son usage pendant la grossesse, chez l'enfant ou l'adolescent.

Acide tranexamique

L'usage d'acide tranexamique figure dans les recommandations françaises.³ Dans les recommandations WAO/EAACI,⁴ il n'est pas indiqué du fait de sa faible efficacité théorique, même s'il peut se révéler utile chez certains patients.

Devant un risque thrombogène théorique, l'acide tranexamique est contre-indiqué en présence d'une thrombophilie biologique, d'une pathologie thromboembolique aiguë ou d'antécédent témoignant d'un risque thrombotique augmenté. Une surveillance hépatique et des enzymes musculaires est recommandée au moins annuellement.

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES POUR PRÉVENIR L'AE SUR DÉFICIT HÉRÉDITAIRE EN C1-INH

La faible praticité du C1-INH IV, le profil de risque défavorable du danazol et la faible efficacité de l'acide tranexamique ont favorisé le développement de nouveaux traitements préventifs.

Lanadélumab

Le lanadélumab a été homologué par Swissmedic en 2019. Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui inhibe la kallitréine plasmaticque, l'enzyme responsable de la formation de bradykinine à partir du kininogène de haut poids moléculaire (figure 2). Le médicament doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et s'injecte par voie sous-cutanée une fois la seringue tempérée. Au moment de la rédaction de cet article, son prix et les conditions de remboursement en Suisse sont en cours de négociation. Une demande de garantie de prise en charge au médecin-conseil de l'assurance maladie est cependant déjà possible et doit être effectuée par un centre de référence pour le traitement des AE. Aux États-Unis, ce traitement a fait l'objet de controverses en raison de son coût important.⁸

L'administration du lanadélumab est possible dès l'âge de 12 ans, la dose recommandée étant de 300 mg toutes les 2 semaines. Une posologie de 300 mg toutes les 4 semaines est également efficace et peut être envisagée lorsque le patient est bien équilibré depuis plus de 6 mois. Ce médicament est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement.

Le lanadélumab s'est montré efficace dans l'étude HELP.⁹ Cette étude randomisée et contrôlée menée en Europe et en Amérique du Nord a inclus 126 patients âgés de plus de 12 ans atteints d'un AE héréditaire de types I ou II, avec plus d'une crise d'AE par mois. L'étude a évalué l'impact du lanadélumab à divers dosages versus placebo sur la fréquence des crises, sur une durée de 26 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était le nombre de crises par mois de J0 à J182. Les sujets sous placebo ont présenté en moyenne 2 crises/mois, alors que le nombre de crises était significativement réduit dans l'ensemble des trois groupes sous lanadélumab, avec respectivement 0,48 crise/mois (risque relatif (RR): 0,24) pour le groupe traité avec 150 mg

toutes les 4 semaines, 0,53 crise/mois (RR: 0,27) pour le groupe traité avec 300 mg toutes les 4 semaines et 0,26 crise/mois (RR: 0,13) pour le groupe traité avec 300 mg toutes les 2 semaines. La fréquence d'attaques modérées à sévères était également réduite par le lanadélumab de manière dose-dépendante comparé au placebo (RR respectivement de 0,30, 0,27 et 0,17). La tolérance au lanadélumab a été bonne, avec absence d'effet indésirable important lié au traitement. Les principaux effets secondaires notés étaient des réactions au site d'injection: douleurs locales (42%), érythème localisé (10%) et ecchymoses locales (6%), suivis des céphalées (7%). Un des participants à l'étude, connu pour un syndrome métabolique et une stéatose hépatique, a dû interrompre le lanadélumab en raison d'une perturbation des tests hépatiques. Des réactions d'hypersensibilité, sans critère de gravité, ont été retrouvées, de même que des cas de positivité d'anticorps antiladélumab, sans signification clinique évidente lors de l'étude.¹⁰ Une prolongation de l'*activated partial thromboplastin time* (aPTT) («temps de thromboplastine partielle activée») a été constatée chez 23 patients sous lanadélumab et 5 patients sous placebo, sans impact significatif sur l'INR ni complication hémorragique majeure.¹⁰

Le profil efficacité/tolérance du lanadélumab semble donc très intéressant. Ce traitement apparaît comme un traitement de choix en prévention des crises de l'AE héréditaire de types I ou II, en attendant de disposer de davantage de données concernant son utilisation au long cours.

L'émergence d'anticorps antimédicaments (*anti-drug antibodies* (ADA)) est un problème chez les patients traités par anticorps monoclonaux au long cours et nécessitera d'être mieux étudiée chez les patients sous lanadélumab, compte tenu du risque potentiel de perte d'efficacité en présence d'anticorps neutralisants.

Berotrastat

Parmi les autres traitements préventifs de l'AE héréditaire actuellement en cours de développement, mentionnons le berotrastat (BCX 7353),¹¹ un inhibiteur oral de la kallikréine plasmaticque. L'étude de phase III APex-2 a comparé des doses de 110 et 150 mg/jour de berotrastat au placebo chez 121 patients atteints d'un AE héréditaire de types I et II. La fréquence moyenne de crises d'AE chez les patients enrôlés était de 3 par période de 28 jours. Le critère d'efficacité primaire était la fréquence de crises d'AE objectivées cliniquement sur 24 semaines. Selon les résultats préliminaires,

les deux doses ont montré une diminution significative de la fréquence des crises à 24 semaines en comparaison du placebo (RR: -44% pour la dose de 150 mg/j et -30% pour la dose de 110 mg/j). Le profil de tolérance montre essentiellement des symptômes digestifs dans moins de 10% des cas. Ce médicament peut être administré en dose unique journalière.¹¹ Ce traitement pourrait constituer une alternative au lanadélumab, s'il devait être admis par les autorités régulatrices. Des demandes d'homologation par la FDA et au Japon sont en cours. Ce médicament pourrait s'avérer particulièrement intéressant chez les patients ne tolérant pas les injections sous-cutanées ou ne répondant pas suffisamment bien au lanadélumab.

CONCLUSION

Le traitement préventif des poussées d'AE héréditaire était jusqu'à présent grevé d'effets secondaires importants, d'une efficacité limitée ou du caractère contraignant de leur mode d'administration. L'amélioration des connaissances sur les mécanismes pathogéniques de l'AE bradykinique a permis le développement de nouvelles molécules. La pharmacopée s'est récemment enrichie du lanadélumab, un anticorps monoclonal antikallikréine administré par voie sous-cutanée, efficace et bien toléré hormis de possibles réactions bénignes au site d'injection. D'autres molécules intéressantes en prophylaxie des crises d'AE héréditaires sont attendues, telles que le berotrastat, un inhibiteur oral de la kallikréine plasmaticque.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le lanadélumab est un traitement efficace et bien toléré en prévention de poussées d'angioedème (AE) héréditaire de types I ou II. Il doit faire l'objet d'une demande de garantie de prise en charge avant utilisation
- Un traitement de fond de l'AE héréditaire ne dispense pas de l'éviction des facteurs déclenchants et de la prescription d'un traitement d'urgence (icatibant ou concentré de C1-inhibiteur (C1-INH))

1 Cicardi M, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-16.
 2 Petitpierre S, et al. Multiples étiologies de l'angioedème. *Rev Med Suisse* 2008;4:1030-8.
 3 *Bouillet L, et al. Traitements des angioedèmes héréditaires: recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux). *Presse Med* 2015;44:526-32.
 4 **Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the manage-

ment of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73:1575-96.
 5 Zuraw BL, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
 6 Bernstein JA, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:77-84.
 7 Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients.

Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:153-61.

8 Agboola F, et al. The Effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25:143-8.

9 *Banerji A, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:2108-21.

10 Syed YY. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. *Drugs* 2019;79:1777-84.

11 Hwang JR, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor BCX7353 for treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy* 2019;11:1439-44.
 12 Waeber B, Buclin T, Grouzmann E. Angioedème sous inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la dipeptidyl-peptidase-4. *Rev Med Suisse* 2010;6:28-31.

* à lire
 ** à lire absolutement

MRGPRX2, le retour des pseudo-allergies: un pas en avant et deux en arrière

Dr DAVID SPOERL^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 679-82

Depuis la description en 2015 du récepteur MRGPRX2 sur les mastocytes, responsable des pseudo-allergies, nos connaissances concernant ce type de réaction médicamenteuse ressemblant à une allergie ne cessent d'augmenter, tout comme la liste de médicaments qui pourraient induire ce type de réaction. Contrairement aux réactions IgE-médiées, les réactions pseudo-allergiques sont dose-dépendantes et prévisibles, et pourraient être prévenues, en cas de nouvelle administration du médicament incriminé, simplement par réduction de la dose ou de la vitesse d'administration. Malheureusement, nous ne disposons pas encore d'outils en clinique permettant de les diagnostiquer. Cette revue de la littérature résume les découvertes des quatre dernières années, qui remettent beaucoup de dogmes en question.

MRGPRX2, pseudo-allergies reloaded: a step forward and two backwards

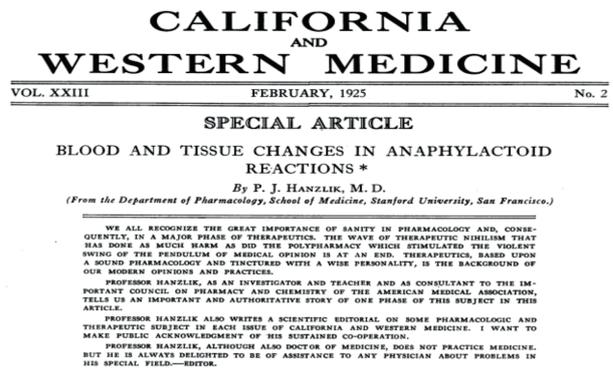
Since the description in 2015 of the MRGPRX2 receptor on mast cells, responsible for pseudo-allergies, our knowledge of this type of allergy-like drug reaction is growing, as has the list of drugs supposed to be able to induce this type of reaction. Unlike IgE-mediated reactions, these pseudoallergic reactions do not require a prior sensitization, are dose-dependent and predictable, and could be prevented, if the offending drug has to be re-administered, simply with a reduced rate of perfusion or dose. Genetic factors seem to play a role in the predisposition to this type of reactions, but we do not yet have clinically available tools to diagnose them. This literature review summarizes the discoveries of the last 4 years in this field that seem to challenge many dogmas in allergology.

INTRODUCTION

Que sont les pseudo-allergies? Ce terme apparaît pour la première fois dans PubMed, dans un article (figure 1) de 1925, et il est défini comme «synonyme d'idiosyncrasie, crise, réaction, etc. Il décrit une réaction symptomatique à une substance sans sensibilisation antérieure ou injection, avec des manifestations pratiquement similaires à celles d'un choc anaphylactique». ¹ Ensuite, ce terme a été utilisé dans les années 80 pour décrire des réactions cliniquement similaires à une anaphylaxie, observées lors de l'administration de certains médicaments (par exemple, anti-inflammatoires non

FIG 1	Début du premier article de 1925
--------------	----------------------------------

Ce texte mentionne les réactions anaphylactoïdes, ou pseudo-allergiques.



ANAPHYLACTOID reactions which are elicitable by a variety of agents chemically and physically different, are accompanied by definite histological, physical, and chemical changes in the blood and tissues. These consist of congestion, hemorrhages, embolism and thrombosis in certain viscera, chiefly in the lungs; peribronchial edema; periorbital edema, occurring chiefly around the small vessels and capillaries. In the lungs there are darkening, rapid sedimentation of corpuscles, frequently hemolysis, agglutination and increased number of platelets. Occultation and aggregation of plasma, tendency toward acidity, diminution in carbon dioxide and alkali reserve, increase in ammonia and lactic acid after some agents; changes in blood and arterial vascular permeability, blood dilution, etc. There are also changes in blood pressure, heart and respiratory rates and body temperature, ranging from moderate to severe, and often resulting in varying degrees of circulatory depression and collapse. All of these changes put together indicate disturbances in important physical and chemical mechanisms of the blood and tissues, and are believed to be fundamentally responsible for widespread alterations in cellular activity, and hence for the symptoms and reactions. The results indicate something of the nature and limitations of non-specific therapy and the dangers of intravenous medication.

THE highly cultivated field of allergy rarely suffers for lack of interest. In this respect, it is a keen competitor of the endocrine glands and vitamins. Without being desirous of just promoting an idea about allergy, I venture to present a brief summary of studies pertaining to one of its branches, namely, the anaphylactoid reactions. This will serve to illustrate what I believe is the trend of modern thought in this subject, a line of thought that is receiving wider application in the medical sciences. Certain unsuspected and practical deductions may be made from these studies, and they should, therefore, be of interest to physicians. Before discussing these, it will serve the purpose better and make the subject plainer, if a brief resumé of the development of our knowledge of anaphylaxis is first presented.

I. DEVELOPMENT OF ANAPHYLAXIS
This may be thought of in three general stages. **Recognition of the Phenomenon**—In 1839, Magendie, the noted toxicologist and predecessor of Claude Bernard, reported that the first injection of egg-white was not toxic to rabbits, but that the animals would not tolerate the same dose several days later. In 1894, S. Flexner observed the same phenomena in rabbits treated with dog serum. The phenomenon of hypersensitivity to a poison was indicated, though not recognized as such, being regarded by some as a paradoxical reaction, in the tuberculin experiments of Koch in 1890; in studies with diphtheria toxin by von Behring in 1893; in the repeated toxic injections of serum in man of Arlong and Courmont in 1894; in the toxicity of eel serum for dogs of Hericourt and Richet in 1898; in the toxic injections of tuberculin effusions in guinea pigs of Courmont in 1900 and in the hypersensitivity reinjections of cocain of Adduco in 1894, though this latter work has never been confirmed. In his "L'Anaphylaxie" (1923), Richet tells us that it was the late Prince Albert of Monaco and G. Richard, who, in 1902, advised Richet and Portier.

^aAddress before the Southern California Medical Association, November 14, 1924, Los Angeles.

^a Service d'immunologie et d'allergologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14 david.spoerl@hcuge.ch

UNE QUESTION DE TERMINOLOGIE

En 2001, l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology propose d'abandonner les termes «pseudo-allergie» ou «anaphylactoïdes», en redéfinissant celui d'«hypersensibilité» comme un terme pouvant inclure toutes les réactions indésirables, qu'elles soient immunologiques ou non. Ici, l'hypersensibilité est plutôt définie comme la prédisposition à développer des symptômes de façon reproductible après exposition à des substances à des doses tolérées par des sujets sains.⁵ En 2015, le terme «pseudo-allergie» réapparaît pour décrire les réactions cette fois bien définies sur le plan du pathomécanisme et qui impliquent l'activation des mastocytes par le récepteur MRGPRX₂. Cet article révolutionnaire publié dans la revue *Nature* laisse peu de doute sur la participation de ce récepteur dans l'activation des mastocytes et leur dégranulation par différents médicaments.⁶ On sait que le récepteur MRGPRX₂ est capable d'activer la dégranulation mastocytaire et d'induire la libération d'histamine, de tryptase et d'autres cytokines, comme dans les réactions allergiques IgE-médiées. Bien que dans la littérature on continue à retrouver des articles qui utilisent le terme «pseudo-allergie» pour décrire tous les mécanismes d'activation des mastocytes ou de réactions allergiques non IgE-médiées, il serait préférable d'utiliser ce terme uniquement pour les réactions médiées par le MRGPRX₂ comme décrit dans le travail de McNeil et coll.⁶ pour éviter ainsi toute confusion.

UNE PUBLICATION QUI REMET EN QUESTION NOS CONNAISSANCES

Depuis cette publication, on se rend rapidement compte que certains médicaments peuvent activer ce récepteur et induire de façon reproductible et dose-dépendante la libération de médiateurs connus pour pouvoir causer les symptômes typiques des réactions d'anaphylaxie. Après plusieurs investigations effectuées sur des modèles souris, les auteurs ont montré, sur une lignée cellulaire de mastocytes humains LAD₂, que par exemple la ciprofloxacine, l'icatibant et l'atracurium induisent la dégranulation par le biais du récepteur MRGPRX₂.

Depuis sa publication, le travail de McNeil et coll. a été cité plus de 100 fois. D'autres médicaments ont été décrits par la suite pour leur pouvoir d'activer le récepteur MRGPRX₂ et la liste de ces médicaments ne cesse de croître. Parmi ceux-ci, on trouve par exemple certains opiacés,⁷ connus en allergologie pour pouvoir déclencher une libération d'histamine et même utilisés comme contrôle positif dans les tests cutanés. Le **tableau 1** propose une liste résumée des médicaments décrits pour pouvoir activer le récepteur MRGPRX₂.

La majorité de ces études démontrent que les médicaments cités déclenchent une dégranulation in vitro ou chez des modèles de souris. En revanche, en 2016, nous avons pu montrer, chez des sujets sains n'ayant jamais été en contact avec des myorelaxants, que suite à l'injection intradermique de rocuronium, on pouvait induire une réaction immédiate locale.⁸ Une autre observation pouvant indiquer que le MRGPRX₂ puisse jouer un rôle dans les réactions d'anaphylaxie chez l'homme est celle publiée dans un travail de 2018.⁹ Ici les investigateurs ont comparé la capacité d'activer les mastocytes

TABLEAU 1		Liste non exhaustive des médicaments susceptibles d'activer le récepteur MRGPRX₂	
La pertinence clinique dans les réactions d'hypersensibilité reste à démontrer chez l'homme.			
Substances actives			Référence
Icatibant			6
Cétrorélix			6
Leuproréline, sermoréline			6
Somatostatine			11
Myorelaxants dérivés de l'ammonium quaternaire, par exemple, rocuronium, mivacurium, cisatracurium, atracurium			6,9,25,26
Fluoroquinolones, par exemple, ciprofloxacine, moxifloxacine, lévofloxacine, ofloxacine			6,27
Opiacés, par exemple, morphine, péthidine			7,9,11,28
Vancomycine			9,12
Produits de contraste iodés, par exemple, méglumine, amidotri-zoate, ioméprol, iopamidol			9,15
Phénothiazines, par exemple, oxoméazine, lévomépromazine			29
Antifongiques, par exemple, terbinafine, kétokonazole			30
Aminoglycoside, par exemple, gentamicine			30
Sulfamidés, par exemple, sulfaméthoxazole			30
Polymyxine B, polymyxine E			31

de séra des patients ayant présenté une réaction anaphylactique périopératoire sans élément pour une réaction IgE-médiée (donc probablement pseudo-allergique), de séra de ceux qui n'avaient pas réagi lors de l'opération, et de séra des patients contrôles n'ayant pas eu d'opération. Seuls les deux premiers groupes montraient la capacité d'induire une activation des mastocytes mesurée par l'expression du CD63, qui disparaissait après réduction de l'expression du MRGPRX₂ par *gene silencing* sur les mastocytes.

L'activation des mastocytes par le biais du MRGPRX₂ induit une libération d'histamine et de tryptase, l'enzyme qui est de préférence dosée en clinique chez des patients présentant des réactions supposées être anaphylactiques. On se rend compte aussi rapidement que les tests cutanés et biologiques disponibles à ce jour en clinique ne permettent pas de différencier une dégranulation mastocytaire induite par l'activation du MRGPRX₂ d'une dégranulation induite par les IgE. Pire, on réalise également que le pas en avant apporté par la découverte du rôle du MRGPRX₂ doit nous induire à réévaluer de façon critique les publications des dernières décennies qui ont souvent conclu à une implication des IgE dans les réactions aux médicaments chez les patients présentant des tests cutanés positifs. Il convient donc de faire plusieurs pas en arrière pour comprendre qu'une partie de nos connaissances concernant les allergies médicamenteuses se base sur des travaux qui ont, de façon incorrecte, supposé une réaction IgE-médiée alors que, même dans les rares cas où ces IgE ont pu être détectés, rien ne prouvait leur implication dans la dégranulation mastocytaire.

NOUVELLE CLASSIFICATION NÉCESSAIRE

Nous avons publié, en 2017, un travail de revue concernant les myorelaxants en constatant qu'effectivement plusieurs grandes études des années précédentes concluaient à des réactions IgE-médiées en raison de tests cutanés positifs.¹⁰ En supposant qu'une partie des réactions d'hypersensibilité aux myorelaxants soit en réalité déclenchées par l'activation du MRGPRX2, on pourrait aussi expliquer pourquoi environ 85% des patients réagissent lors de la première exposition, alors que, sauf en cas de réaction croisée avec par exemple la pholcodine, ils ne devraient pas avoir des IgE dirigés contre ces médicaments.¹¹ Pourtant la différenciation entre un mécanisme IgE-médié et un impliquant l'activation du récepteur MRGPRX2 est très importante. En effet, alors que dans le premier cas on étiquettera le patient comme allergique, dans le second il s'agira d'une réaction médicamenteuse indésirable qui n'impliquera pas la proscription du médicament à vie mais nous incitera plutôt à réfléchir sur les modalités de son administration. Comme dans le cas du « syndrome de l'homme rouge » induit par la vancomycine, un médicament qui semble activer le MRGPRX2,^{9,12} une nouvelle administration sera envisageable si nécessaire avec par exemple une vitesse de perfusion diminuée.

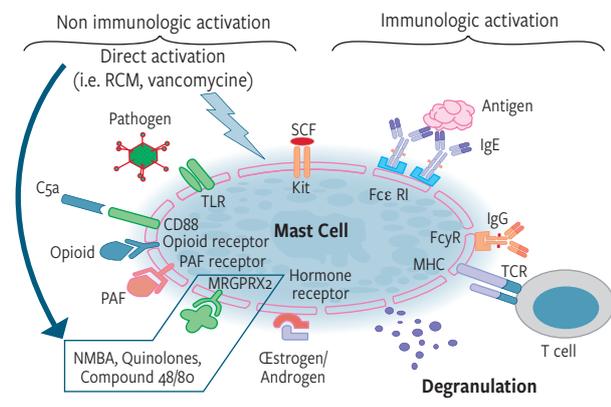
Dans notre article, nous avons proposé dans ce contexte de classifier les réactions induites par l'activation du MRGPRX2 parmi celles de type A selon la classification de 1977,^{13,14} et de considérer ces réactions, et seulement celles-ci, comme pseudo-allergiques. Ainsi, une nouvelle administration pourrait être envisagée avec une posologie et une administration différentes.

Après 3 ans, la figure publiée dans notre travail de revue de 2017 (figure 2) semble déjà nécessiter une mise à jour car entre-temps on sait que, en plus de la vancomycine, certains

FIG 2 Dégranulation immunologique et non immunologique des mastocytes

La figure résume les connaissances disponibles à ce moment au sujet des modalités d'activation des mastocytes, immunologiques (allergie: réaction indésirable de type B) et non immunologiques (réactions indésirables de type A). Depuis 2017, aussi la vancomycine et les produits de contraste iodé ont été montrés pouvoir activer le récepteur MRGPRX2 (flèche bleue).

RCM: radiocontrast media; TLR: Toll-like receptor; SCF: Stem cell factor; FcεRI: high affinity IgE receptor; FcγR: IgG receptor; TCR: T-cell receptor; NMBA: neuromuscular blocking agent; PAF: platelet activating factor; MHC: major histocompatibility complex.



(Tirée de réf. 10).

produits de contraste iodés et la morphine peuvent induire la dégranulation des mastocytes par l'activation du récepteur MRGPRX2.^{9,15} Cette figure montre également que la dégranulation des mastocytes est en effet le résultat de l'influence de plusieurs facteurs concomitants. Ce phénomène est probablement à l'origine de l'absence, souvent constatée cliniquement, de la reproductibilité d'une réaction allergique ou pseudo-allergique lors d'une nouvelle exposition à l'agent déclencheur. L'influence d'une inflammation concomitante, d'un effort physique récent, du statut hormonal et d'autres facteurs encore inconnus pourrait en effet expliquer pourquoi, même après l'identification claire d'une allergie, par exemple avec un test de provocation, les patients ne montrent pas une réactivité toujours similaire lors d'une nouvelle exposition. Cette variabilité pourrait même être plus importante dans le contexte des pseudo-allergies, ce qui rend leur identification encore plus difficile.

PSEUDO-ALLERGIE: DIAGNOSTIC DIFFICILE

Il a été montré récemment que, contrairement aux récepteurs des IgE, le MRGPRX2 ne semble pas s'exprimer sur tous les mastocytes humains. Ce récepteur ne semble en effet pas présent (ou en tout cas pas actif) sur les mastocytes pulmonaires ou cardiaques, mais il est exprimé préférentiellement sur les mastocytes cutanés,⁷ ceux que l'on active avec les tests cutanés. Cependant, d'un point de vue clinique, nous ne disposons pas à ce jour d'outils diagnostiques pouvant permettre d'identifier une réaction pseudo-allergique. Initialement, on espérait que les basophiles, capables de sécréter de l'histamine et de la tryptase et ayant à leur surface des récepteurs d'IgE de haute affinité comme les mastocytes, auraient pu aider, dans le cadre d'un test d'activation des basophiles, à identifier le mécanisme sus-jacent à une réaction anaphylactique. En effet, une première étude supposait l'absence du récepteur MRGPRX2 sur les basophiles.¹⁶ Cette absence aurait pu permettre d'identifier, avec un test d'activation des basophiles uniquement, les « vraies allergies » IgE-médiées. Par la suite toutefois, on a pu montrer l'expression du MRGPRX2 sur la surface des basophiles en fonction de leur état d'activation¹⁷ et très récemment même sur les éosinophiles.¹⁷⁻¹⁹

NOUVEAU DOMAINE AVEC DE NOUVELLES QUESTIONS SANS RÉPONSE

L'hypothèse de l'implication du récepteur MRGPRX2 dans un nombre croissant de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse pose non seulement des questions concernant nos connaissances actuelles comme discutées ci-dessus, mais également de nouvelles questions telles que:

- Pourquoi certains patients tolèrent la vancomycine, les quinolones ou d'autres médicaments pouvant activer le récepteur MRGPRX2, quand d'autres développent des réactions d'hypersensibilité?
- Existe-t-il une tendance génétique à développer ce type de réaction d'hypersensibilité, comme certains HLA qui ont été mis en lien avec la prédisposition à des réactions retardées d'hypersensibilité médicamenteuse?
- Ou seraient-ce plutôt les cofacteurs qui jouent un rôle-clé?
- Qu'est-ce qui modifie l'expression et l'activité du MRGPRX2?

Pour le moment, très peu de données dans la littérature nous fournissent des informations concernant ces questions. On sait par exemple que les patients avec une urticaire chronique ont dans la peau un taux augmenté de mastocytes exprimant le MRGPRX2.²⁰ Il se pourrait donc que les personnes réagissant à ces médicaments présentent simplement un taux augmenté d'expression du MRGPRX2. Toutefois, non seulement le nombre mais aussi l'activité du MRGPRX2 pourraient jouer un rôle dans certaines maladies. Cette hypothèse ouvre à son tour des questions sur le plan génétique. Le gène du MRGPRX2 possède un seul exon codant, d'environ 1 kb. Des mutations dans des régions sensibles ont été décrites et peuvent changer la capacité de ce récepteur à se lier avec différentes molécules.²¹ Plus récemment, on a montré que la bêta-arrestine-2, a un rôle modulateur de l'activation des mastocytes par le MRGPRX2, mais aussi de l'activation classique médiée par les IgE.²² De même, un récepteur inhibiteur CD300f semble pouvoir moduler l'activation du MRGPRX2²³ et la pipéridine paraît pouvoir l'inhiber.²⁴ L'IL-3 semble augmenter l'expression du MRGPRX2 sur les basophiles et les éosinophiles.¹⁸ Une recherche de mutation du gène du MRGPRX2 a été effectuée chez un de nos patients atteint d'urticaire chronique invalidante. Cette recherche n'a pas permis d'identifier de mutation causative.

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

Remerciements: À Mmes Nouha Atiki et Brigitte Boizot pour la correction orthographique de cet article, au Dr Thomas Harr pour son expertise dans le domaine et au Dr Thierry Nouspikel pour l'analyse génétique.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Depuis la description en 2015 du récepteur MRGPRX2, nous avons compris que plusieurs médicaments peuvent activer les mastocytes pour induire une dégranulation avec libération de médiateurs classiquement connus pour être impliqués dans les réactions allergiques IgE-médiées immédiates, comme par exemple les réactions d'anaphylaxie
- Cependant, ce mécanisme ne nécessite pas la participation du système immunitaire, et les réactions doivent plutôt être considérées comme des réactions médicamenteuses indésirables
- Dans ce contexte et contrairement à ce qu'il est recommandé de faire lors de réactions allergiques classiques, le médicament ne doit pas être proscrit, mais la posologie uniquement diminuée ou la vitesse d'administration réduite
- Actuellement, nous ne disposons pas d'un test clinique validé pour pouvoir identifier le mécanisme, et ces réactions pseudo-allergiques restent pour l'instant confinées au domaine de la recherche clinique

1 Hanzlik PJ. Blood and tissue changes in anaphylactoid reactions. *Cal West Med* 1925;23:161-4.

2 Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-induced pseudoallergy: a review of the causes and mechanisms. *Pharmacology* 2018;101:104-10.

3 Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: A new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology* 2005;216:106-21.

4 * Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:312-20.

5 Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.

6 ** McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015;519:237-41.

7 Varricchi G, Pecoraro A, Loffredo S, et al. Heterogeneity of human mast cells with respect to MRGPRX2 receptor expression and function. *Front Cell Neurosci* 2019;13:299.

8 Spoerl D, D'Incau S, Roux-Lombard P, Harr T, Czarnetzki C. Non-IgE-dependent hypersensitivity to rocuronium reversed by sugammadex: report of three cases and hypothesis on the underlying mechanism. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:256-62.

9 Navines-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Lafuente A, et al. MRGPRX2-mediated

mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Rep* 2018;8:11628.

10 * Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed patho-mechanism: Ige-mediated, pharmacological adverse reaction or « innate hypersensitivity »? *Int J Mol Sci* 2017;18.

11 Porebski G, Kwicien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-related G protein-coupled receptor-x2 (MRGPRX2) in drug hypersensitivity reactions. *Front Immunol* 2018;9:3027.

12 Azimi E, Reddy VB, Lerner EA. Brief communication: MRGPRX2, atopic dermatitis and red man syndrome. *Itch (Phila)* 2017;2.

13 Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, éd. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford : Oxford University Press; 1977.

14 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.

15 Jiang W, Hu S, Che D, An H, Liu R. A mast-cell-specific receptor mediates iopamidol induced immediate ige-independent anaphylactoid reactions. *Int Immunopharmacol* 2019;75:105800.

16 Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of mas-related G protein-coupled receptor x2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:700-10.

17 Sabato V, Gasse AV, Cop N, et al. The

mas-related G protein-coupled receptor MRGPRX2 is expressed on human basophils and up-regulated upon activation. *Am Acad Allergy Asthma Immunol* 2017;AB168.

18 * Wedi B, Gehring M, Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: expression and function. *Allergy* 2020;epub ahead of print.

19 Van Gasse AL, Elst J, Bridts CH, et al. Rocuronium hypersensitivity: does off-target occupation of the MRGPRX2 receptor play a role? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:998-1003.

20 Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, et al. Expression of mas-related gene x2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:622-33e9.

21 Reddy VB, Graham TA, Azimi E, Lerner EA. A single amino acid in MRGPRX2 necessary for binding and activation by pruritogens. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1726-8.

22 Roy S, Gupta K, Ganguly A, Ali H. Beta-arrestin2 expressed in mast cells regulates ciprofloxacin-induced pseudoallergy and ige-mediated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:603-6.

23 Takamori A, Izawa K, Kaitani A, et al. Identification of inhibitory mechanisms in pseudo-allergy involving MRGPRB2/MRGPRX2-mediated mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1231-5e12.

24 Qiao C, Hu S, Che D, et al. The anti-anaphylactoid effects of piperine through regulating mas-related G

protein-coupled receptor x2 activation. *Phytother Res* 2020;epub ahead of print.

25 Che D, Wang J, Ding Y, et al. Mivacurium induce mast cell activation and pseudo-allergic reactions via mas-related G protein coupled receptor-x2. *Cell Immunol* 2018;332:121-8.

26 Che D, Rui L, Cao J, et al. Cisatracurium induces mast cell activation and pseudo-allergic reactions via MRGPRX2. *Int Immunopharmacol* 2018;62:244-50.

27 Liu R, Hu S, Zhang Y, et al. Mast cell-mediated hypersensitivity to fluoroquinolone is MRGPRX2 dependent. *Int Immunopharmacol* 2019;70:417-27.

28 Liu R, Wang J, Zhao T, et al. Relationship between MRGPRX2 and pethidine hydrochloride- or fentanyl citrate-induced LAD2 cell degranulation. *J Pharm Pharmacol* 2018;70:1596-605.

29 Hou Y, Che D, Wei D, et al. Phenothiazine antipsychotics exhibit dual properties in pseudo-allergic reactions: activating MRGPRX2 and inhibiting the H1 receptor. *Mol Immunol* 2019;111:118-27.

30 Zhang T, Che D, Liu R, et al. Typical antimicrobials induce mast cell degranulation and anaphylactoid reactions via MRGPRX2 and its murine homologue MRGPRB2. *Eur J Immunol* 2017;47:1949-58.

31 Zhan Y, Ma N, Liu R, et al. Polymyxin B and polymyxin E induce anaphylactoid response through mediation of mas-related G protein-coupled receptor x2. *Chem Biol Interact* 2019;308:304-11.

* à lire

** à lire absolument

Le DUPIXENT® est certainement un «Game Changer» dans le domaine de la dermatite atopique.



Prof. Dr. méd. Stephan Weidinger, clinique universitaire de la dermatologie Kiel, ALL

La dermatite atopique (DA) est généralement considérée comme une maladie très répandue. Que savons-nous aujourd'hui de ses causes?

Nous savons que la dermatite atopique est ce que l'on appelle une «maladie complexe». Elle est le produit de l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux, responsables de la manifestation ultérieure de la maladie. Nous connaissons aujourd'hui quelques uns des principaux facteurs héréditaires qui augmentent le risque de développer cette affection mais nous en savons encore peu sur les facteurs de risque et encore moins sur la façon dont ils interagissent.

Travail, famille, relations : quel est l'impact de la dermatite atopique sur la qualité de vie de vos patients adultes?

Elle touche en effet tous les aspects de la vie des patients. Les recherches montrent que la dermatite atopique affecte lourdement le quotidien comme d'autres maladies chroniques. Tout d'abord, les patients souffrent des modifications cutanées visibles. Ensuite, la maladie entraîne de douloureuses démangeaisons, souvent associées à des troubles du sommeil. La peau est sensible. Les activités quotidiennes, ainsi que le sport et certaines professions, ne peuvent plus être exercés comme avant. La dermatite atopique a des répercussions sur tous les aspects de la vie des patients et cet impact perdure tout au long de la vie.

Pouvez-vous discuter quelle est la particularité de DUPIXENT® pour vous?

En médecine, on parle souvent des fameux «game changers», quand l'image d'une maladie change durablement ou qu'une nouveauté fait son apparition. DUPIXENT® a décroché ce titre dans le cadre du traitement de la dermatite atopique. Encore récemment, nous n'avions aucune thérapie systémique réellement efficace à proposer sur le long cours et en ayant la conscience tranquille aux patients atteints de formes aiguës sévères de la dermatite atopique. DUPIXENT® offre pour la première fois un traitement à la fois efficace et aux effets secondaires limités.¹ Il s'agit d'un traitement ciblé car il ne s'attaque qu'aux mécanismes connus comme jouant un rôle dans la maladie. Dans le cas de la dermatite atopique, l'inflammation permanente de la peau est provoquée par les cytokines de type 2. DUPIXENT® les bloque de façon ciblée, sans impacter les autres médiateurs.

À l'hôpital universitaire de Kiel, vous traitez déjà des patients avec DUPIXENT®. Pouvez-vous en tirer un premier bilan?

En tant que clinique universitaire et centre de référence, nous avons évidemment l'avantage de pouvoir utiliser ce type de thérapies très tôt,

même quand il ne s'agit initialement que d'études. Les études ont nettement montré que ce produit est très efficace. Nous avons pu le constater avec nos propres patients, mais aussi ultérieurement, lors de la publication des données de l'étude. Aujourd'hui, le produit apparaît également dans le registre allemand des maladies, pour la dermatite atopique. Ce registre permet d'observer les patients dans des conditions réelles. DUPIXENT® s'avère aussi efficace dans ces conditions normales d'utilisation que dans les conditions particulières d'une étude clinique. Actuellement, ce sont 30 à 35 patients qui bénéficient de DUPIXENT® dans notre clinique.

Pouvons-nous parler de DUPIXENT® comme la nouvelle thérapie standard dans le traitement de la DA sévère?

D'un point de vue médical, je dirais que DUPIXENT® est d'une part un nouveau principe thérapeutique mais également un nouveau traitement de référence pour la dermatite atopique. Bien sûr, la disponibilité de ces médicaments ultramodernes diffère d'un pays à l'autre, notamment en raison des coûts. En Allemagne, nous nous trouvons dans une situation très privilégiée car nous pouvons utiliser DUPIXENT® comme thérapie systémique de référence sans limitations particulières. En tant que médecin, je peux dire que DUPIXENT® va devenir un traitement de référence dans de nombreux autres pays car il offre, à efficacité égale, un niveau de sécurité nettement supérieur aux traitements conventionnels.

Pensez-vous que le traitement de la dermatite atopique avec DUPIXENT® – comme chez les produits biologiques du psoriasis – deviendra un traitement permanent?

Oui. Les patients adultes avec une dermatite atopique aiguë souffrent souvent déjà depuis des années. Chez ces patients, il est fort peu probable que cette pathologie s'améliore de façon spontanée. En d'autres termes, ces patients auront besoin d'un traitement sur le long terme pendant de nombreuses années. Grâce à son faible spectre d'effets secondaires et son innocuité élevée, DUPIXENT® est ici parfaitement adapté.

Y a-t-il un(e) patient(e) sous DUPIXENT® qui vous a particulièrement marqué?

Oui. Une des premières patientes que nous avons traitées par DUPIXENT® est tombée enceinte quelques mois après le début du traitement. Et ce, après des années de tentatives infructueuses! Elle est venue nous voir pour nous dire qu'elle allait malheureusement devoir interrompre le traitement. Sa dermatite atopique s'était énormément améliorée, elle était aux anges. Cette patiente est un bon exemple de la façon dont on peut aider un patient en contrôlant la dermatite atopique.

Références: 1 Information professionnelle DUPIXENT®, mise à jour: avril 2019, www.swissmedinfo.ch.

Dupixent® solution pour injection sous-cutanée (300 mg / 2 ml). **PA:** dupilumab (produit à partir de cellules de hamster chinois génétiquement modifiées). **I:** Dupixent est indiqué pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte dont la maladie n'est pas contrôlée de manière adéquate par des thérapies topiques sur ordonnance ou lorsque ces thérapies ne sont pas recommandées. Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. **P:** Une dose initiale de 600 mg administrée par voie sous-cutanée (deux injections à 300 mg), suivi d'une dose de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les deux semaines. Aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale. **CI:** Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **G/A:** Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. **MP:** Contient du sodium. **Hypersensibilité:** En cas de réaction d'hypersensibilité systémique générale (immédiate ou retardée), l'administration de Dupixent doit être stoppée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré. **Helminthiase:** Les patients avec une helminthiase préexistante doivent être traités avant le début du traitement par Dupixent. En cas d'infection pendant le traitement par Dupixent et en l'absence de réponse au traitement contre les helminthes, le traitement par Dupixent doit être arrêté jusqu'à la disparition de l'infection. **Conjonctivite et kératite:** Conseillez aux patients de signaler l'apparition ou l'aggravation des symptômes oculaires à leur médecin. **Asthme concomitant:** Pas d'ajustement ou arrêt du traitement anti-asthmatique sans consultation du médecin. Les patients asthmatiques doivent faire l'objet d'un suivi attentif après l'arrêt du traitement. **IA:** Éviter l'utilisation de vaccins vivants. **EI:** Très fréquent: Réactions au site d'injection (9.6%) Fréquent: conjonctivite, prurit oculaire, blépharite, herpès labial, éosinophilie, céphalées. **Pr:** Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue pré-remplie avec système de sécurité: boîtes de 2 seringues. **Cat.rem.:** B. **Tit.AMM:** sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE (Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sur <http://www.swissmedinfo.ch/>). **Mà:** Avril 2019 (SACH. DUP.19.04.0253a (1)).

Allergie à la viande rouge

Drs OPHÉLIE MARCHAL^a et DANIELE ALLALI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 684-7

L'objectif de cet article est d'informer le praticien sur l'allergie à la viande de mammifère. L'allergène principal de la viande «rouge» est l'alpha-gal (galactose-alpha-1,3-galactose) présent dans les viandes et tissus des mammifères non primates. Il peut entraîner des anaphylaxies immédiates IgE-médiées, dont les symptômes sont typiquement à distance de la prise alimentaire, le plus souvent 3 à 6 heures après l'ingestion. Les réactions comprennent souvent, voire uniquement, des manifestations gastro-intestinales, mais peuvent aller jusqu'à des anaphylaxies de stade IV. Une bonne anamnèse, des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques sanguins permettent de poser le diagnostic. L'attitude consiste à éviter strictement toute consommation de viande de mammifères (y compris les gélatines) ainsi que l'exposition à des produits qui peuvent contenir de l'alpha-gal, notamment le cétuximab.

Red meat allergy

The goal of this article is to provide an informative review on allergy to mammalian meat. The main allergen contained in «red meat» is the alpha-gal (galactose-alpha-1,3-galactose) that is found in all non-primate mammalian tissues. IgE-mediated allergy to alpha-gal appears typically delayed from the consumption of meat, often three to six hours after ingestion of meat. Common allergic reactions include isolated gastrointestinal symptoms but can potentially be life-threatening with severe anaphylaxis. Diagnosis relies on a thorough clinical history, skin-prick testing and the search for specific IgE. The management of meat allergy consists in the avoidance of all mammalian meat (including gelatins) and other pharmaceutical products that can contain alpha-gal, especially cetuximab.

INTRODUCTION

L'allergie à la viande rouge est rare, constituant environ 3% des anaphylaxies alimentaires,¹ et repose principalement sur un anticorps IgE dirigé contre un oligosaccharide mammalien, le galactose-alpha-1,3-galactose, aussi appelé «alpha-gal», et qui est présent dans les tissus et la viande des mammifères non primates.

Sa présentation clinique est particulière, notamment le délai de 2 à 6 heures entre l'ingestion de viande et les symptômes ainsi que la possible tolérance lors d'une nouvelle consommation, ce qui entraîne souvent une méconnaissance de cette allergie alimentaire et retarde ainsi son diagnostic. En plus de l'implication alimentaire, l'allergie à l'alpha-gal doit rendre le praticien attentif aux risques d'allergies médicamenteuses liées à la sensibilisation à l'oligosaccharide.

Après l'exposition d'un cas clinique, nous traiterons dans cet article de la découverte récente de cette allergie, de son impli-

cation clinique, du diagnostic différentiel (en particulier le syndrome porc-chat) et de sa prise en charge.

Vignette clinique

Mme T., 87 ans, atopique, consulte pour une anaphylaxie de stade IV d'origine indéterminée. L'anamnèse allergologique révèle la consommation d'un steak de bœuf et de légumes à midi. Sept heures après le repas et 12 heures après la prise de ses traitements habituels (dont la reprise est tolérée par la suite), elle présente des symptômes évocateurs d'une anaphylaxie de stade IV avec une hypotension sévère répondant rapidement à l'adrénaline et au remplissage vasculaire. Douze jours plus tard, la patiente montre à nouveau une réaction anaphylactique de stade III quelques heures après la consommation d'un steak de porc. L'évolution est favorable après utilisation du contenu de la trousse d'urgence (deux comprimés d'antihistaminiques et deux de prednisone).

En l'absence d'élément concordant aux deux épisodes, hormis la consommation plusieurs heures avant les réactions de produits carnés, l'allergologue en charge réalise des prick-tests alimentaires, qui se révèlent tous négatifs (viandes, légumes, épices, arachides, fruits à coque), et une recherche d'IgE alpha-gal qui revient fortement positive et explique donc le délai entre la consommation alimentaire et la réaction allergique tardive. L'histoire ne dit pas si la patiente a été piquée par une tique dans le passé. L'appel du médecin en charge de la patiente à 18 heures pour l'annonce du diagnostic tombait à point: celle-ci cuisinait un steak de bœuf pour son repas du soir...

ALPHA-GAL: QU'EST-CE QUE C'EST?

L'alpha-gal ou le galactose-alpha-1,3-galactose est un oligosaccharide présent dans les tissus et la viande des mammifères non primates et absent chez les volailles, les poissons et les fruits de mer. Chez les primates, la pression de l'évolution a inactivé le gène *alpha-1,3-galactosyltransférase*. L'absence d'épitope alpha-gal induit la production d'anticorps IgM et IgG dirigés contre l'alpha-gal, ce qui est probablement un atout dans la destruction de certains pathogènes.² Ces IgM et IgG dirigés contre l'alpha-gal sont présents chez tous les humains immunocompétents.³

DÉCOUVERTE DE L'ALLERGIE À L'ALPHA-GAL Lien avec le cétuximab

L'allergie à l'alpha-gal est mise en évidence en 2004 lorsque des chercheurs étudient le cétuximab, un anticorps mono-

^a Service d'allergologie et immunologie clinique, HUG, 1211 Genève 14
ophelie.marchal@hcuge.ch

clonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*) utilisé pour le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer de la tête et du cou. Tôt dans la recherche, les patients présentent des réactions d'hypersensibilité parfois sévères et dans certains cas fatales, d'apparition rapide durant ou après la première perfusion de cétuximab. Par la suite, il a été découvert que les patients réagissant au cétuximab étaient déjà porteurs, avant l'exposition au traitement, d'IgE spécifiques dirigées contre ce médicament.⁴ La glycosylation dépose de l'alpha-gal sur le cétuximab et les IgE présents dans le sérum des patients allergiques à la viande rouge se lient à ce dernier. C'est ainsi que l'allergie à l'alpha-gal, oligosaccharide commun à la viande et au cétuximab, a été découverte.

Répartition de l'allergie à l'alpha-gal dans le monde et lien avec les tiques

En Australie, en 2009, se pose la question d'un lien entre l'allergie à la viande de mammifères et les piqûres de tiques⁵ alors que le rôle de l'alpha-gal n'est pas encore clair. On note alors que les réactions au cétuximab ainsi que ces anaphylaxies à la viande sont observées dans une même région des États-Unis, dans les États du Sud-Est, et superposables à la région de forte incidence de fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (*Rocky Mountain Spotted Fever*).

Une équipe américaine met alors en évidence un lien entre les piqûres de tiques et le développement d'IgE spécifique alpha-gal, notamment par l'observation d'une corrélation significative entre le taux d'IgE alpha-gal et d'IgE de la tique, *Amblyomma americanum* (*Lone Star*).⁶ L'allergie à la viande rouge est actuellement présente dans d'autres pays et en relation avec d'autres espèces de tiques (*Ixodes ricinus* pour l'Europe et *Ixodes holocyclus* en Australie).^{5,7}

Les données épidémiologiques aux États-Unis suggèrent une augmentation des cas d'allergie à l'alpha-gal. Une explication possible réside dans l'accroissement de la population de cerfs, qui sont porteurs de ces tiques, et par conséquent de l'augmentation de l'exposition aux piqûres de tiques chez l'humain.

Les théories sur l'induction de la réponse IgE après la piqûre de tiques supposent un lien avec les constituants de la salive de la tique, avec les glycoprotéines ou glycolipides du sang des mammifères dont s'est nourrie la tique, ou encore avec un autre organisme présent chez la tique (bactérien ou viral).

CARACTÉRISTIQUES

L'allergie aux viandes rouges en général et à l'alpha-gal en particulier est rare, et le réseau d'allergo-vigilance français estime que l'allergie à l'alpha-gal représente environ 3% des allergies alimentaires.¹

Bien qu'elle repose sur un mécanisme IgE-médié, la réponse contre l'alpha-gal est différente des réactions IgE classiques contre les protéines. La clinique associe habituellement une urticaire et des symptômes digestifs, parfois plus sévères avec une anaphylaxie et débute le plus souvent 3 heures après la

consommation de viande rouge, ce délai pouvant se prolonger jusqu'à 7 heures, ce qui est pathognomonique de l'allergie à l'alpha-gal.⁸ Classiquement, une anaphylaxie alimentaire apparaît 5 à 30 minutes après l'ingestion de l'allergène et est typiquement liée aux protéines.⁹ La raison de ce long délai entre la consommation et la réaction en comparaison de la plupart des allergies alimentaires immédiates n'est pas connue à ce jour. Cela pourrait s'expliquer par l'apparition tardive de l'alpha-gal dans la circulation, en lien avec l'absorption des lipides.⁶

Une étude observationnelle chez 261 patients pédiatriques rapporte une urticaire chez 93%, une anaphylaxie chez 60% et une symptomatologie gastro-intestinale chez 64%. Les taux d'IgE et IgG spécifiques alpha-gal sont similaires chez les patients avec des réactions sévères ou non ainsi que immédiates ou retardées. Il est également intéressant de noter que l'atopie ne prédispose pas à cette allergie. En effet, les taux d'IgE et la sévérité des réactions sont indépendants de l'atopie ainsi que de l'âge. Cette allergie peut par ailleurs se déclarer à n'importe quel âge de la vie, avec une prédominance chez les adultes par rapport à la population pédiatrique, probablement en lien avec le rôle de la morsure de tiques.¹⁰ Les patients rapportent d'ailleurs une consommation de viande rouge tolérée pendant des années avant la première réaction.

Cette allergie concerne toutes les viandes de mammifères, bœuf, porc, agneau/mouton, chèvre, cheval et lapin, mais n'englobe pas les volailles, les poissons et les fruits de mer. Fait intéressant, des réactions plus sévères et plus rapides (délai de 2 heures) ont été rapportées après la consommation de rognons de porc.¹¹

Outre le fait que la réaction allergique survienne jusqu'à 7 heures après la prise alimentaire, les patients allergiques à l'alpha-gal ne présentent pas toujours de symptôme lors de la consommation de viande. La raison est inconnue, une hypothèse serait le rôle joué par des cofacteurs comme l'alcool, la prise d'AINS ou l'exercice physique dans le développement d'une réaction, au même titre que pour les anaphylaxies liées à l'effort (perte de la tolérance vis-à-vis de l'allergène lors de l'effort). Ceci semble corroboré par la description d'une probabilité augmentée de réaction à la viande lors de consommation concomitante d'alcool pour plusieurs cas en Europe et aux États-Unis.

INVESTIGATIONS ALLERGOLOGIQUES

En cas de suspicion d'une allergie à la viande rouge, les investigations reposent sur les prick-tests aux viandes animales, et des prick-to-prick avec la viande fraîche peuvent aussi être effectués chez l'allergologue. Au laboratoire, l'IgE pour l'alpha-gal doit être recherchée ainsi que les IgE spécifiques pour les viandes de mammifères (porc, bœuf, agneau). Il est à noter que les prick-tests aux viandes peuvent être faiblement positifs ou faussement négatifs; pour cette raison des tests intradermiques ont été utilisés.¹² Enfin, en cas de doute sur une allergie à la viande, un test de provocation alimentaire sous surveillance médicale peut être discuté. Ceci reste en effet le gold standard pour confirmer une allergie.¹³

PRISE EN CHARGE DE LA PERSONNE ALLERGIQUE À LA VIANDE

La prise en charge repose sur une éviction stricte de la consommation de toutes les viandes de mammifères (bœuf, porc, agneau/mouton, chèvre, cheval, lapin, abats) ainsi que des gélatines d'origine animale, notamment dans les bonbons.¹⁴

Il faut également équiper les patients d'une trousse d'urgence (antihistaminiques, corticoïdes et auto-injecteur d'adrénaline selon la sévérité de la réaction) afin qu'ils puissent traiter une réaction en cas de consommation accidentelle de viande.

La particularité de l'allergie à l'alpha-gal réside dans son existence ailleurs que dans l'alimentation, notamment l'anticorps monoclonal cétuximab, comme mentionné précédemment. Des réactions ont aussi été observées en lien avec des vaccins contenant de la gélatine, notamment contre le zona (forte teneur en gélatine), certains colloïdes (qui contiennent de la gélatine), ou avec des médicaments comme l'héparine (d'origine porcine ou bovine) et des anti-venins (d'origine équine).

Pour ce qui est des valves cardiaques bioprothétiques, des cas d'allergie immédiate et de destruction valvulaire prématurée ont été rapportés chez les patients avec des IgE contre l'alpha-gal.¹⁵⁻¹⁷ Ces réactions restent rares, voire anecdotiques, mais peuvent avoir leur pertinence dans la pratique médicale. Le **tableau 1** reprend ces possibles sources d'alpha-gal.

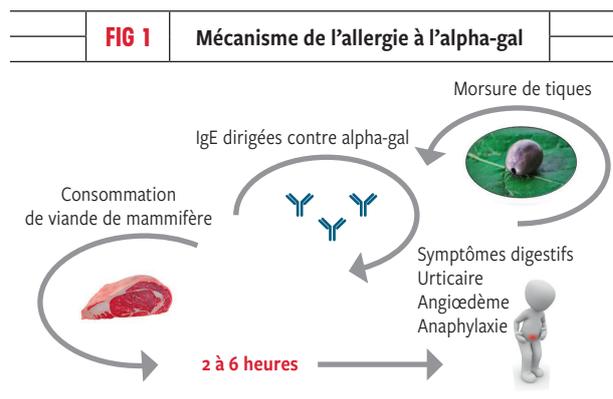
SYNDROME PORC-CHAT

Plus rare encore que l'allergie à l'alpha-gal, le syndrome porc-chat correspond à une réaction IgE-médiée après l'ingestion de viande de porc chez les patients sensibilisés à l'albumine du chat (Fel d2). Ceci est probablement dû à une réaction croisée entre les albumines du chat et du porc. La réaction est généralement rapide, contrairement au délai typique observé avec l'alpha-gal. L'allergie du syndrome porc-chat est d'apparition plutôt tardive, le plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte, car elle nécessite en premier lieu le développement de la sensibilisation au chat.

Le diagnostic repose sur les prick-tests et le dosage des IgE sanguines pour le porc, le chat et l'albumine du chat (Fel d2). De plus, la sensibilisation au bœuf et à l'alpha-gal doit être aussi recherchée dans le bilan. Chez ces patients, il est recommandé d'éviter la consommation de porc, qui pourrait être à nouveau tolérée si la sensibilisation à l'albumine de chat venait à disparaître.¹⁸

TABLEAU 1	Sources d'alpha-gal
-----------	---------------------

- Viandes de mammifères (porc, agneau/mouton, bœuf, cheval, lapin, abats)
- Gélatine
- Cétuximab
- Valves bioprothétiques
- Plus rarement, antivenins, héparines, certains vaccins (contre le zona), produits laitiers



CONCLUSION

L'allergie à l'alpha-gal découle principalement, voire uniquement, de piqûres de tiques; elle peut se développer à tout âge, y compris dans la population pédiatrique, et n'est pas en lien avec l'atopie. La présentation de cette allergie est atypique aussi bien par son délai d'apparition (jusqu'à 6 ou 7 heures après la prise alimentaire) que par sa non-reproductivité (réaction dépendante de cofacteurs), entraînant ainsi un retard diagnostique. La **figure 1** résume le mécanisme d'allergie à l'alpha-gal.

L'allergie à la viande nécessite un bilan allergologique et est confirmée par les tests cutanés et sanguins, voire par des tests de provocation alimentaire. Au vu de la présence de l'alpha-gal chez tous les mammifères non primates, la consommation de toutes les viandes de mammifères doit être évitée et il n'existe pas actuellement de méthode pour induire une tolérance de ces aliments. Bien que les viandes de volailles et le poisson soient une alternative pour ces patients, cette allergie a bien sûr un impact substantiel sur les habitudes de vie.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'allergie à la viande est principalement liée à la sensibilisation à un oligosaccharide appelé «alpha-gal», présent dans la chair des mammifères non primates
- Les piqûres de tiques sont la cause principale, voire exclusive, des anticorps IgE dirigés contre l'alpha-gal
- Les symptômes apparaissent typiquement 3 à 7 heures après la consommation de viande et peuvent se manifester par une urticaire, un angioedème, des signes digestifs ou une anaphylaxie
- Le diagnostic repose sur des prick-tests ainsi que sur la recherche d'IgE contre les viandes et l'alpha-gal
- La prise en charge consiste en l'éviction des viandes de mammifères (et d'autres produits contenant de l'alpha-gal) et la prescription d'une trousse d'urgence pour traitement en cas de nouvelle réaction
- Une allergie à la viande de porc peut entrer dans le cadre du syndrome porc-chat

- 1 Thomas H, Beaudoin E, Nguyen VM, et al. Anaphylaxie alimentaire à alpha-gal : analyse des données du réseau d'allergo-vigilance. *Rev Fr Allergol* 2016;56:273.
- 2 Hilger C, Fischer J, Wolbing F, et al. Role and mechanism of Galactose-Alpha-1,3-Galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:3.
- 3 Landsteiner K. The specificity of serological reactions. Baltimore (MD): Charles C. Thomas; 1936.
- 4 Chung CH, Mirakhor B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.
- 5 * Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, et al. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust* 2009;190:510-1.
- 6 ** Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *Allergy Clin Immunol* 2015;135:589-96.
- 7 Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, et al. Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013;68:549-52.
- 8 Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
- 9 Carter NC, Ruiz-Esteve KN, Workman L, et al. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy* 2018;73:1131-4.
- 10 * Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, et al. Investigation into the α -Gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2348-58.
- 11 Morisset M, Richard C, Astier C, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 2012;67:699-704.
- 12 Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, et al. Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 2017;72:1540-7.
- 13 Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260e-74.
- 14 Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, et al. The relationship between redmeat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-42.
- 15 ** Commins SP. Invited commentary: alpha-gal allergy: tip of the iceberg to a pivotal immune response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:61.
- 16 Fischer J, Eberlein B, Hilger C, et al. Alpha-gal is a possible target of IgE-mediated reactivity to antivenom. *Allergy* 2017;72:764-71.
- 17 Stone Jr CA, Hemle JA, Commins SP, et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1710e-3.
- 18 ** Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:923e-5.

* à lire

** à lire absolument

Allergies aux animaux à poils: mythes et réalités

Dr^s AURÉLIE CLOTTU^a, RIMA MAHDI ALJEDANI^a et Pr FRANÇOIS SPERTINI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 688-93

Les allergies aux mammifères à poils sont une problématique répandue, et une hypersensibilité aux phanères d'animaux est à rechercher devant toute rhino-conjonctivite ou tout asthme perannuels. Une anamnèse soigneuse associée aux prick-tests permet d'orienter le diagnostic, qui sera en cas de doute complété par des dosages d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques. Face à une hypersensibilité avérée, l'éviction est la pierre angulaire de la prise en charge, associée à un traitement symptomatique. En cas d'impossibilité pour le patient de se séparer de son animal, des mesures existent pour diminuer la charge en allergènes, bien qu'elles soient insuffisantes pour prévenir toute exacerbation des symptômes, surtout en cas d'asthme. Des désensibilisations existent pour l'allergie au chat et au chien, à discuter au cas par cas.

Allergy to furry animals: myth and reality

Allergy to furry animals is a frequent health issue, and should be suspected when investigating any yearlong rhinoconjunctivitis or asthma. A detailed medical history and skin prick tests are usually sufficient for diagnosis, and if necessary, specific IgE testing may be performed. In case of proven hypersensitivity, avoidance of animal allergens is the main therapeutic measure, primarily by removing the animal from the patient's environment, in association with symptomatic treatment. If animal removing is impossible, other measures exist to decrease allergen load, but not with the same efficacy as removing the animal, particularly for asthma. Immunotherapy is available for cat and dog allergy, but indication is to be carefully discussed.

INTRODUCTION

Les animaux en général et ceux porteurs de poils en particulier font partie de notre quotidien tant en ville qu'en région rurale, que ce soient des animaux de compagnie, de rente, de laboratoire, de sport, ou les animaux décrits comme des nuisibles.

En effet, en Europe et aux États-Unis, entre 30 et 60% des foyers possèdent au moins un animal de compagnie,¹ 3,6% des employés en Suisse travaillent dans une ferme² avec pour une partie d'entre eux une exposition directe aux animaux de rente, et les « nuisibles » (rats, souris) peuvent être retrouvés au cœur même des villes.³ Par ailleurs, les allergènes d'ani-

maux à poils sont même retrouvés dans des environnements (école, logement) où l'animal en question n'a jamais pénétré, transportés passivement par les vêtements, les cheveux ou des objets,⁴ pouvant virtuellement résulter en des sensibilisations chez des gens qui n'ont pas été en contact direct avec l'animal.⁵ L'exposition aux allergènes d'animaux à poils chez les sujets sensibilisés représente également un facteur de risque important pour le développement d'un asthme, ce qui constitue un problème significatif.⁴ À l'inverse, des études s'attachent à déterminer le lien entre le contact direct avec des animaux dans l'enfance et l'éventuelle protection contre les allergies,⁶ mettant en exergue la complexité des mécanismes en jeu. Enfin, la nécessité d'une éviction parfois inévitable de l'animal peut entraîner chez le patient un choc émotionnel très important, pouvant mener à un refus de se séparer de son animal.

De manière plus générale, les problématiques allergiques liées à des sensibilisations aux mammifères poilus représentent des plaintes courantes des patients consultant en allergologie et même chez le généraliste. En effet, en Suisse, un habitant sur quatre souffre d'allergie, et jusqu'à 3,8% des adultes souffrent d'une allergie aux phanères de chat.^{7,8}

Cet article se propose donc de faire le point sur les évidences concernant les allergies aux animaux à poils les plus fréquentes, et tentera de démêler les mythes des réalités.

PRÉSENTATION D'UN CAS

Une patiente de 38 ans est adressée dans un contexte d'asthme et de rhino-conjonctivite. Elle décrit une rhino-conjonctivite associée au contact de la poussière, survenant de manière perannuelle, avec péjoration majeure en mars-avril, et persistance de symptômes jusqu'en août, bien que moins inconfortants. Elle décrit également des symptômes similaires au contact des chats et des chevaux, et dit posséder un hamster depuis quelques mois, avec péjoration de son asthme. Elle ne possède pas d'autre animal. Les fonctions pulmonaires retrouvent un syndrome obstructif avec un volume expiratoire maximal seconde (VEMS)/capacité vitale forcée (CVF) à 64% du prédit, réversible après bronchodilatation, et un monoxyde d'azote (NO) exhalé revient fortement augmenté à 129 ppb (norme < 25 ppb) malgré un traitement de Symbicort. Le bilan par prick-tests est positif pour les phanères de chat et de hamster, en plus des graminées, du seigle, du bouleau, du noisetier, du frêne, de l'olivier, du plantain, de l'ambroisie, des acariens *Dermatophagoïdes farinae* et *Dermatophagoïdes pteronyssinus*, et de la moisissure *Cladosporium herbarum*. Les immunoglobulines E (IgE) spécifiques reviennent positives

^aService d'immunologie et allergie, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne

aurelie.clottu@chuv.ch | rima.mahdi@chuv.ch | francois.spertini@chuv.ch

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

pour le hamster (classe 3) et limite pour le chat et le cheval (classe 1). Au vu de ces résultats, la patiente présente de multiples sensibilisations expliquant ses symptômes perannuels et saisonniers, mais la temporalité de la péjoration récente de son asthme semble liée principalement à une hypersensibilité aux phanères de hamster. La patiente décide donc de se séparer de son animal, et bénéficie d'un traitement anti-histaminique topique et systémique en plus du Symbicort.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Les données de la littérature concernant les allergies aux phanères d'animaux sont particulièrement hétérogènes, d'une part en raison de la difficulté à différencier sensibilisation et allergie, et d'autre part en raison d'études souvent de petite taille, voire souvent de série de cas ou de rapports de cas, et aux résultats très variables selon les pays et les populations étudiés.

Les études concernant ces allergies se réfèrent surtout aux chats et aux chiens, mais sont pauvres en ce qui concerne les autres animaux, bien que des rapports de cas décrivent des allergies à des animaux moins courants tels que hamsters, cobayes, et même furets ou chinchillas. Une problématique spécifique concerne le personnel de laboratoire exposé quotidiennement à certains rongeurs, notamment les rats et les souris.

Afin de comprendre les données épidémiologiques, il est important de différencier la sensibilisation à un allergène – donc la présence uniquement d'IgE spécifiques contre l'allergène – de l'allergie qui consiste dans le développement de symptômes cliniques lors de l'exposition à l'allergène.

La prévalence de la sensibilisation aux phanères d'animaux dépend de plusieurs facteurs, notamment de la région géographique de vie du patient mais également des caractéristiques socio-économiques, de la période d'exposition à l'allergène (donc de l'âge du patient, avec un pic entre la deuxième et la troisième décennie), du sexe, du groupe ethnique et des antécédents familiaux ou personnels d'atopie.⁴ Une exposition persistante semble être associée à un tableau clinique moins marqué, donc possiblement au développement d'une tolérance.⁴

Enfin, le risque de sensibilisation à un deuxième mammifère semble augmenter chez les patients déjà sensibilisés au chat et/ou au chien.⁹

En Europe, la prévalence de la sensibilisation, chez les patients consultant pour une suspicion d'allergie respiratoire, a été estimée à 26% pour le chat et 27% pour le chien.¹⁰

EXPOSITION AUX ANIMAUX DURANT L'ENFANCE ET RISQUE DE SENSIBILISATION (HYGIENE HYPOTHESIS)

Les études concernant l'effet de l'exposition aux phanères d'animaux pendant l'enfance et le développement d'une allergie respiratoire, tel l'asthme, sont contradictoires. En effet, certaines études montrent que l'exposition aux chats et chiens pendant la première année de vie diminue le risque de

développer un asthme allergique,¹¹ alors que d'autres concluent à un effet protecteur du chien,¹² mais sans le retrouver chez le chat.¹³ D'autres résultats suggèrent un effet protecteur sur le risque de sensibilisation en cas d'exposition à plusieurs chats ou chiens dans la première année de vie.¹⁴ Une exposition tardive, après la première année de vie et en particulier à l'âge adulte, semble par contre être associée à un risque accru de développer une allergie respiratoire.^{11,15} Il paraît donc important de considérer le risque allergique de l'enfant compte tenu de l'histoire d'atopie de la famille avant d'introduire précocement un animal dans le milieu familial.

EXPRESSION CLINIQUE

L'allergie aux poils d'animaux se manifeste principalement par des symptômes respiratoires tels que la rhinite, la conjonctivite et l'asthme.

La rhinite allergique est caractérisée par une rhinorrhée claire, des éternuements, une obstruction nasale ainsi qu'un écoulement postérieur et une sensation de prurit au niveau du nez, des oreilles, du palais et des yeux. Certains patients présentent également un larmoiement excessif et un érythème conjonctival, d'autres décrivent une toux et une dyspnée en lien avec le développement d'un asthme. Généralement, les patients souffrant d'allergies relatent également une fatigue et des troubles du sommeil avec un impact au niveau des fonctions cognitives et des performances scolaires et/ou professionnelles.^{16,17}

Les aéroallergènes semblent avoir un rôle dans le niveau d'activité de la dermatite atopique: par voie inhalée mais également *via* le contact direct avec la peau, ils semblent agir comme *trigger*, et jouer un rôle dans les exacerbations, et, en cas d'exposition chronique, l'entretenir.¹⁸

Des symptômes cutanés tels qu'urticaire ou angioedème ont aussi été décrits en particulier pour l'allergie au cheval,¹⁹ particulièrement puissante. Une réaction locale par un contact muqueux, notamment conjonctival (chémosis), est fréquemment rapportée par les allergiques au chat.

D'autres manifestations ainsi que des éléments confondants peuvent toucher les patients exposés, sensibilisés et/ou allergiques aux animaux à fourrure. Des réactions anaphylactiques ont été décrites suite à la consommation de viande chez des patients sensibilisés aux chats (cette situation est décrite en détail dans le chapitre suivant). Finalement, le développement d'une dermatite de contact au niveau de la paume des mains chez une patiente nouvellement exposée au lapin a pu être expliqué par une sensibilisation à la chicorée, utilisée pour nourrir le lapin.²⁰

PRINCIPAUX ANIMAUX IMPLIQUÉS

Chat

La prévalence de la sensibilisation aux phanères de chat domestique *Felis silvestris catus* ou *Felis domesticus*, animal dont les allergènes peuvent être retrouvés notamment dans pellicules, salive, poils, urine ou larmes, est très variable selon

les pays et les études.^{4,21} Néanmoins, il en ressort qu'en Europe, jusqu'à 26% des adultes sont sensibilisés au chat (détection par prick-tests), et que cette sensibilisation représente un facteur de risque fort pour le développement d'un asthme.⁴ De plus les allergènes du chat peuvent être véhiculés dans différents endroits (école, crèche, bureaux, cinémas, avions, hôpitaux, logements) *via* les vêtements,²² dans l'air ou même les cheveux (surtout des propriétaires de chats mais aussi de personnes non exposées directement).^{10,23,24} Il est même rapporté que la charge en allergènes dans les écoles est directement corrélée au nombre d'enfants possédant un chat à domicile.⁴ L'allergène principal du chat est Fel d 1, une sécrétoglobine, présente chez celui-ci mais aussi chez les grands félins,²⁵ suivi de Fel d 4,¹ une lipocaline, molécules qui sont toutes les deux retrouvées dans la salive que l'animal répand sur sa fourrure en l'entretenant par son léchage. Fel d 1 peut également être retrouvé dans l'urine, les larmes et les glandes sébacées, et peut être transporté par des particules de < 5 µm de diamètre.¹⁰ Fel d 4 présente la particularité de croiser avec Can f 1 du chien et Equ c 1 du cheval.¹ Fel d 2, un allergène mineur, est une albumine retrouvée dans le sérum, l'urine et les pellicules, et responsable du rare syndrome «chat-porc», une réaction à l'ingestion de viande de porc chez un patient sensibilisé au chat, en raison de réactions croisées avec l'albumine porcine.¹ De telles réactions avec la viande de bœuf ont même été rapportées.²⁶ La **figure 1** résume les réactions croisées avec les autres animaux. Il est intéressant de noter que certaines races de chat ont été décrites comme «hypoallergéniques», notamment le sibérien. Une petite étude publiée sous forme de poster a mesuré la quantité de Fel d 1 dans la fourrure de 8 chats sibériens comparativement à 6 chats dits «normaux», avec mention d'une diminution de la teneur en Fel d 1 chez les sibériens.²⁷ Une publication ultérieure mentionne l'identification de mutations dans le gène de Fel d 1, mais on ne sait pas si ces mutations débouchent ou non sur une diminution de la sécrétion de cet allergène.²⁸ Selon les évidences actuelles, l'existence d'une race de chat intrinsèquement hypoallergénique relève donc du mythe.

Chien

Le chien *Canis lupus familiaris* est comme le chat très populaire en tant qu'animal de compagnie de par le monde. En

terme d'allergie, on retrouverait une prévalence de sensibilisation de 9,7% parmi les enfants et les adolescents en général en Allemagne¹ et 27% chez les adultes,¹⁰ les chiffres pouvant varier fortement selon les pays et les études.¹⁰ Les allergènes principaux du chien sont Can f 1 et Can f 2, des lipocalines produites par les glandes salivaires et déposées sur l'épithélium lingual du chien, qu'il répand sur sa fourrure en la léchant.²⁴ Can f 3 est un allergène mineur de type albumine, croisant avec les albumines d'autres espèces.²⁵ Can f 5, une kallicroïne prostatique, est présent seulement chez les mâles non castrés, et a la particularité d'être parfois associé à une allergie au liquide séminal chez les personnes sensibilisées.³⁰ La **figure 1** résume les réactions croisées avec les autres animaux.

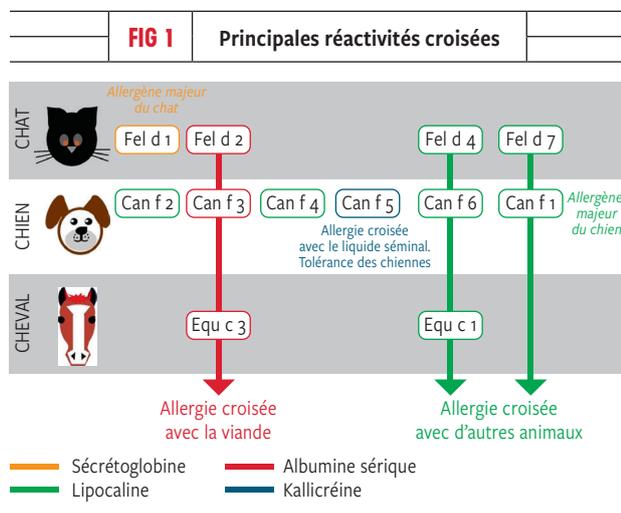
Bien que de nombreux sites internet vantent les qualités hypoallergéniques de certaines races, à ce jour, il n'y a pas de données prouvant l'hypoallergénicité d'un type de chien plutôt qu'un autre. Des études se sont intéressées à cette problématique, et bien qu'une quantité moins importante de Can f 1 ait été objectivée dans la fourrure des labradors, la quantité de Can f 1 dans l'air des foyers où vivaient ces chiens était identique à celle des autres races, ne permettant pas de conclure à une exposition moindre pour leurs propriétaires.^{31,32} Aucun chien n'est porteur de «cheveux non allergéniques», comme souvent rapporté par la rumeur populaire. Un chien hypoallergénique n'est donc pas une réalité.

Cheval

Parmi les autres animaux responsables d'allergies, on retrouve notamment le cheval *Equus caballus*, auquel les patients allergiques peuvent avoir été exposés directement lors d'activité de loisirs ou professionnelle, ou, de manière analogue au chat ou au chien, de manière indirecte par les allergènes transportés dans l'air ou la poussière.¹ Une étude napolitaine rapporte par exemple que dans une population d'atopiques, 5% des patients étaient sensibilisés, bien que la moitié d'entre eux nient une exposition directe.¹ Ces allergènes sont cependant moins volatiles que ceux du chat, la concentration diminuant rapidement en s'éloignant des écuries.³³ Les sources d'allergènes sont principalement les phanères, la salive, l'urine, et la sueur.

L'allergène principal du cheval est Equ c 1, une lipocaline dont une réactivité croisée avec Fel d 4 du chat et Can f 6 du chien a été décrite.¹ Un autre allergène majeur est Equ c 4, une latherine retrouvée chez 77% des patients. Equ c 3, un allergène mineur de type albumine, a la particularité de croiser avec les albumines d'autres espèces. Un cas a notamment été rapporté d'allergie à la viande de cheval chez une patiente qui s'est avérée sensibilisée à Can f 3 et Equ c 3.²⁹ La **figure 1** résume les réactions croisées avec les autres animaux.³⁴

Une race de cheval est aussi supposée «hypoallergénique», le *American Bashkir Curly Horse*, un cheval qui a la particularité d'avoir des poils et des crins bouclés. Une étude allemande incluant 40 patients allergiques au cheval (rhinite, asthme, eczéma) ayant dû renoncer à l'équitation en raison des symptômes a utilisé ces chevaux en exposant progressivement les patients, avec une amélioration des *peak flows* corrélée au nombre de séances d'équitation/brossage, avec des réactions



objectivées chez seulement 3 patients, laissant supposer une volatilité moins importante des phanères du *Curly Horse* ou une production moins importante d'allergènes.³⁵ Cependant, une étude ultérieure a mesuré la quantité de phanères et plus particulièrement la concentration en Equ c 1 produit par ces chevaux comparativement à d'autres races, et n'a pas retrouvé une diminution de ces paramètres.³⁶ La possible hypoallergénicité du *American Bashkir Curly Horse* reste donc encore douteuse.

Bovins

Les animaux de rente tels les bovins (*Bos taurus*) peuvent également être responsables d'allergies respiratoires. Ces allergènes, retrouvés notamment dans les poils et les pellicules, mais aussi dans l'urine, sont particulièrement impliqués chez les vétérinaires, les fermiers et les éleveurs. Il est par exemple rapporté qu'en Allemagne en moyenne 9% des fermiers présentant des symptômes respiratoires dans leur activité professionnelle étaient allergiques aux bovins.³⁷ L'allergène majeur dans ces cas est Bos d 2, une lipocaline présente chez 90% des patients.³⁷ Avec un autre allergène, Bos d 6, une albumine retrouvée dans la viande et le lait et plus communément responsable d'allergie alimentaire, des cas ont été rapportés d'anaphylaxie ou de maladie sérique suite à des inséminations artificielles ayant eu recours à des milieux de culture cellulaire contenant de l'albumine bovine (*bovine serum albumin* ou BSA).³⁸

Petits animaux

Parmi les petits animaux responsables d'allergies, on retrouve en particulier des rongeurs tels les cochons d'Inde (*Cavia porcellus*), les hamsters (4 espèces différentes: le syrien *Mesocricetus auratus*, l'europpéen *Cricetus cricetus*, et les espèces naines que sont le sibérien *Phodopus sungorus* et le Roborovski *Phodopus roborovskii*), les lapins (*Oryctolagus cuniculus*), les furets (*Mustela putorius furo*), les rats (*Rattus norvegicus* ou rat domestique) et les souris (*Mus musculus*).¹ Tous sont retrouvés comme animaux de compagnie, avec la particularité pour une partie d'être utilisés aussi comme animaux de laboratoire, ce qui représente une importante problématique allergologique pour les professionnels exposés quotidiennement à ces animaux. Selon la littérature, 30% des travailleurs de laboratoire rapportent des symptômes compatibles avec une allergie aux animaux d'expérimentation.³⁹

La majorité des animaux de laboratoire sont des rongeurs et notamment des souris. Leurs allergènes, ainsi que ceux des rats, se retrouvent surtout au niveau des poils et de l'urine,¹ mais il faut aussi noter que les endotoxines présentes dans l'air des lieux où se trouvent ces animaux ont également été associées à des symptômes respiratoires, même en l'absence de sensibilisation.³⁹ Des allergies croisées souris-rat sont aussi possibles, avec des croisements entre les lipocalines du rat et de la souris, Rat n 1 et Mus m 1, qui partagent 66% d'homologie de séquence.⁴⁰

Chez le lapin, l'allergène majeur est Ory c 3, une sécrétoglobine retrouvée chez 77% des patients, qui présente une homologie de structure mais pas de séquence avec Fel d 1, rendant improbables des réactions croisées.⁴¹ Ory c 4, une

lipocaline (46% des patients), pourrait en revanche probablement engendrer des réactions croisées avec d'autres lipocalines (Fel d 4, Can f 6, Equ c 1).¹

Pour les cochons d'Inde, plusieurs allergènes ont été décrits, notamment Cav p 1, Cav p 2 et Cav p 3, des lipocalines retrouvées chez > 50% des patients sensibilisés. Cav p 6, une autre lipocaline, pourrait croiser avec Fel d 4, Can f 6 et Equ c 1. Enfin, une albumine, Cav p 4, a aussi été décrite, qui aurait le potentiel de croiser avec d'autres albumines. Les sources d'allergènes sont principalement la salive, les poils et l'urine.¹

Avec les hamsters, il est important de déterminer l'espèce à laquelle le patient a été exposé, car il est possible d'être sensibilisé à une espèce et pas à une autre. Le hamster le plus fréquemment retrouvé comme animal de compagnie est le syrien *Mesocricetus auratus*, et les extraits commerciaux sont habituellement constitués à partir des phanères de ces animaux. Si le patient a été exposé à une autre espèce que celle utilisée dans l'extrait, les prick-tests peuvent donc s'avérer négatifs.¹ Des allergènes distincts selon l'espèce ont notamment été décrits (Cric c 4 et Mes a 4, albumines de l'europpéen et du syrien; Pho s, lipocaline du sibérien).^{1,42}

Des petits rongeurs de compagnie moins courants sont également de plus en plus à la mode, avec la description d'un cas de réaction anaphylactique suite à une morsure de gerbille.⁴³ Des allergies au chinchillas sont aussi décrites, avec des allergènes de types albumine et lipocaline.¹ Pour le furet, des cas d'allergie ont été rapportés,^{1,44} mais il y a néanmoins très peu de données.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique comprend une anamnèse minutieuse dont le but est d'identifier l'exposition à un allergène: il s'agira donc d'effectuer une anamnèse à la recherche d'une exposition directe chez le détenteur d'un animal à poils mais également indirecte, notamment à la recherche de la présence de l'allergène dans l'entourage du patient ou dans les lieux fréquentés régulièrement par celui-ci. L'exposition lors d'activités de loisirs (équitation) ou professionnelles doit également être recherchée. À l'examen clinique, on recherchera des signes compatibles avec une conjonctivite, une rhinite ou un asthme.

La sensibilisation sera confirmée par des prick-tests positifs ou par la présence d'IgE spécifiques contre l'allergène de l'animal identifié. Les extraits commerciaux utilisés lors des prick-tests consistent dans une variété de protéines extraites à partir des poils, mais également de l'épithélium, des pellicules, de la salive et de l'urine de ces animaux. Malheureusement, le manque de standardisation concernant le contenu de ces extraits rend les résultats de ces tests très variables. Les IgE spécifiques contre les extraits totaux d'allergène d'animaux ont généralement une bonne sensibilité mais ne permettent pas de différencier le patient sensibilisé de l'allergique.¹⁰

L'identification de recombinants d'allergènes purifiés permet de définir l'allergène responsable du tableau clinique chez le patient polysensibilisé, chez qui on retrouve souvent une

réactivité croisée lors du bilan. De plus, la présence de certains recombinaux allergéniques est associée à des tableaux cliniques spécifiques, permettant donc d'émettre un pronostic quant à la sévérité de l'allergie respiratoire (rhinite ou asthme) et d'orienter la prise en charge thérapeutique.^{4,10}

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge de l'allergie respiratoire aux animaux à fourrure repose en premier lieu sur la mise en place de mesures d'éviction. Si le patient ne peut pas se séparer de son animal, il lui est proposé d'en limiter l'accès à domicile et de le laver régulièrement (minimum 1 fois par semaine), une stratégie malgré tout laborieuse, et à laquelle il faut habituer l'animal tôt dans son éducation.⁴⁵

L'utilisation de système d'aération avec filtre *high efficiency particulate air* (HEPA), un ménage régulier avec aspirateur avec filtre HEPA ainsi que le retrait des « réservoirs » semblent également avoir un impact positif, mais à la condition que l'animal soit retiré de l'environnement.⁴⁶ D'autres mesures consistent dans l'utilisation de housse pour le matelas et d'oreillers, ainsi que de produits chimiques pour le ménage et de lotion topique à appliquer sur la fourrure.¹⁰ Il faut savoir qu'après le retrait d'un chat par exemple, la présence d'allergènes dans l'environnement habité persiste encore plus de 6 semaines, voire plusieurs mois, en fonction des mesures de décontamination entreprises.¹⁴

D'un autre côté, des études se sont attachées à rendre les chats moins allergéniques. Une étude a notamment développé un vaccin anti-Fel d 1 pour le chat, permettant d'obtenir une diminution de la concentration de cet allergène dans les larmes. Cependant, vu le faible nombre de chats impliqués et la variabilité des résultats, il faut encore rester prudent quant à ces données. Une autre étude a élaboré un aliment à base d'œuf issu de poules sensibilisées à Fel d 1 et produisant des immunoglobulines Y (IgY) anti-Fel d 1 (immunoglobulines G (IgG) aviaires), permettant de diminuer la quantité de Fel d 1 dans les salives des animaux nourris avec ces œufs, et indirectement de diminuer la charge en allergène de la fourrure.⁴⁷ Là encore, les collectifs d'animaux sont très limités, permettant difficilement de tirer des conclusions solides. L'une et l'autre de ces études posent, de plus, des problèmes d'éthiques animales et de coût qui en font davantage des gadgets d'une société nantie que de réelles solutions thérapeutiques.

Le traitement symptomatique consiste dans l'utilisation d'un spray nasal à base de corticostéroïdes, de gouttes ophtalmiques antihistaminiques, de bronchodilatateurs et de corticostéroïdes inhalés, ainsi que de comprimés d'antihistaminique. Malgré tout, en présence d'asthme, le risque d'aggravation de l'obstruction bronchique en cas de persistance de l'exposition allergénique est grand, et rend quasi impossible la poursuite à long terme d'un traitement symptomatique et inévitable l'éloignement de l'animal.

L'immunothérapie chez les patients allergiques aux poils de chiens et de chats est indiquée en cas de persistance d'une symptomatologie modérée à sévère malgré les mesures environnementales et le traitement symptomatique. Les données

concernant son efficacité sont limitées et elle n'est pas dépourvue d'effets indésirables.⁴⁸ En ce qui concerne le chat, les données concernant l'immunothérapie sublinguale (SLIT) sont contradictoires, en revanche, l'immunothérapie sous-cutanée (SCIT) avec une dose d'entretien de 15 µg (de Fel d 1) semble avoir une bonne efficacité clinique avec diminution des symptômes de rhino-conjonctivite et d'asthme après 1 an. Pour le chien, les données sont plus hétérogènes et surtout anciennes, mais une étude de 2006 utilisant la SCIT montre une augmentation des immunoglobulines G4 (IgG4) et une diminution de la positivité des prick-tests, mais sans bénéfice après un test de provocation nasale, laissant supposer un dosage ou une durée insuffisants.⁴⁹ Des recherches supplémentaires seraient donc nécessaires pour déterminer le bénéfice de ces désensibilisations. À noter un profil de sécurité favorable par contre, avec peu de réactions.^{49,10} La **figure 2** résume les grandes étapes de la prise en charge thérapeutique.

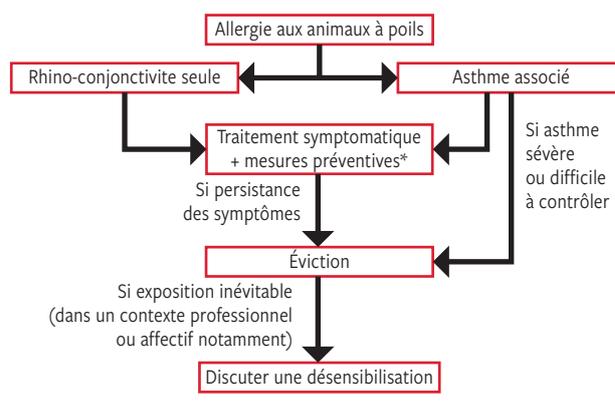
Enfin, l'utilisation concomitante ou antérieure à l'immunothérapie de l'anticorps monoclonal humanisé omalizumab semble avoir un impact positif sur la tolérance de cette dernière, diminuant la survenue de réaction allergique systémique et permettant d'achever une dose de maintien efficace.⁵⁰

CONCLUSION

Les allergies aux animaux à poils représentent une problématique large et complexe, avec une grande variété d'animaux, pouvant toucher des patients dans leur vie quotidienne avec leur animal de compagnie, ou dans des contextes professionnels (laboratoire, ferme). L'anamnèse expositionnelle reste un élément clé, même s'il est possible d'être sensibilisé sans exposition directe. Les prick-tests et les dosages d'IgE spécifiques peuvent ensuite orienter le diagnostic, et la prise en charge repose en grande partie sur l'éviction de l'animal incriminé, bien que des mesures pour diminuer la charge en

FIG 2 Prise en charge thérapeutique

- HEPA: high efficiency particulate air.
 * Mesures préventives:
- Ménage avec filtre HEPA
 - Limiter l'accès de l'animal à l'intérieur du domicile (notamment éviter tout accès à la chambre à coucher), voire laisser l'animal dehors
 - Éviter le contact avec la litière
 - Housse antiallergique
 - Éventuellement lavage régulier de l'animal (si accepté par l'animal)



allergène de l'animal et de son environnement existent, sans permettre une élimination complète de l'exposition. Il n'y a notamment aucune évidence qu'une race de chien, de chat ou de cheval soit clairement hypoallergénique et puisse être recommandée aux patients allergiques. La désensibilisation demande à être mieux étudiée et reste limitée principalement à l'allergie au chat et à des cas bien choisis au vu des risques existants, et ne constitue donc pour l'instant pas une option thérapeutique pour la majorité des patients allergiques aux animaux à poils.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Parmi les animaux les plus souvent responsables d'allergies, on retrouve le chat, le chien et le cheval
- Les allergies aux animaux s'expriment le plus souvent par un tableau de rhino-conjonctivite ou d'asthme, mais peuvent aussi entraîner des symptômes cutanés ou muqueux
- Le diagnostic est établi par l'anamnèse, les prick-tests et la recherche d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques
- La prise en charge repose en premier lieu sur les mesures d'éviction, aucune évidence ne prouvant l'hypoallergénicité d'une race plutôt qu'une autre

1 **Curin M, Hilger C. Allergy to pets and new allergies to uncommon pets. *Allergol Select* 2017;1:214-21.

2 Collectif. L'agriculture genevoise en chiffres. Direction générale de l'agriculture et de la nature, Genève 2017.

3 Burt SA, Parramon Dolcet LI, Wouters IM. Airborne Rodent Allergen Levels in Dutch Households: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16.

4 **Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:616-25.

5 Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A, Russo M, D'Amato G. Sensitization to furry animals in an urban atopic population living in Naples, Italy. *Allergy* 2011;66:1500-1.

6 Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One* 2018;13:e0208472.

7 Eigenmann PA. Diagnostic des maladies allergiques par le médecin de premier recours. *Rev Med Suisse* 2010;6:812-6.

8 Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:149-56.

9 Liccardi G, Passalacqua G, Salzillo A, et al. Is sensitization to furry animals an independent allergic phenotype in nonoccupationally exposed individuals? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:137-41.

10 Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy* 2018;73:1206-22.

11 Wegienka G, Johnson CC, Havstad S, et al. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years. *Clin Exp Allergy* 2011;41:979-86.

12 Bufford JD, Reardon CL, Li Z, et al. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1635-43.

13 Hugg TT, Jaakkola MS, Ruotsalainen R, Pushkarev V, Jaakkola JJ. Exposure to animals and the risk of allergic asthma: a population-based cross-sectional study in Finnish and Russian children. *Environ Health* 2008;7:28.

14 Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter-furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:223 e1-15.

15 Olivieri M, Zock JP, Accordini S, et al. Risk factors for new-onset cat sensitization among adults: A population-based international cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:420-5.

16 Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, Klein RB. Sleep and allergic disease: a summary of the literature and future directions for research. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1275-81.

17 Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:244-54.

18 Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:289-307.

19 Arseneau CAM, Hrabak TM, Weibel KH. Inhalant Horse Allergens and Allergies: A Review of the Literature. *Mil Med* 2012;177:877-82.

20 Desroche T, Barbaud A, Bauvin O, et al. Care of pets entails the risk of allergic contact dermatitis caused by plants. *Contact Dermatitis* 2017;77:264-6.

21 Thoms F, Jennings GT, Maudrich M, et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d 1, the major feline allergen in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:193-203.

22 D'Amato G, Liccardi G, Russo M, et al. Clothing is a carrier of cat allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:577-8.

23 Liccardi G, Barber D, Russo M, D'Amato M, D'Amato G. Human hair: an unexpected source of cat allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:141-4.

24 Butt A, Rashid D, Lockey RF. Do hypoallergenic cats and dogs exist? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:74-6.

25 de Groot H, van Swieten P, Aalberse RC. Evidence for a Fel d 1-like molecule in the «big cats» (Felidae species). *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:107-16.

26 Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol* 2018;100:107-12.

27 Satorina J, Szalai K, Willensdorfer A, et al. Do hypoallergenic cats exist? -- Determination of major cat allergen Fel d 1 production in normal and hypoallergenic cat breeds. *Clin Transl Allergy* 2014;4(Suppl. 2):P11.

28 Sartore S, Landoni E, Maione S, et al. Polymorphism Analysis of Ch1 and Ch2 Genes in the Siberian Cat. *Vet Sci* 2017;4.

29 Morisset M, Arumugam K, Ollert M, Hilger C. Horse-meat allergy mediated by dog-allergy: a case report and review of the literature. *Allergo J* 2016;25:30-5.

30 Moi L, Salvade I, Ribi C. Allergie au liquide séminal. *Rev Med Suisse* 2017;13:748-53.

31 Vredegoor DW, Willemse T, Chapman MD, Heederik DJ, Krop EJ. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:904-9 e7.

32 Nicholas CE, Wegienka GR, Havstad SL, et al. Dog allergen levels in homes with hypoallergenic compared with nonhypoallergenic dogs. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:252-6.

33 Merritt AS, Emenius G, Elfman L, Smedje G. Measurement of Horse Allergen (Equ cx) in Schools. *ISRN Allergy* 2011;2011:574258.

34 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAAI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27 (Suppl. 23):1-250.

35 Mitlehner W, Mitlehner HC, Niggemann B. Horse Allergy: Curly Horses Allow Horse Allergic Riders To Ride Again. *Pneumologie* 2015;69:711-8.

36 Zahradnik E, Janssen-Weets B, Sander I, et al. Lower allergen levels in hypoallergenic Curly Horses? A comparison among breeds by measurements of horse allergens in hair and air samples. *PLoS One* 2018;13:e0207871.

37 Zahradnik E, Sander I, Bruning T, Raulf M. Allergen Levels in the Hair of Different Cattle Breeds. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167:9-15.

38 Orta M, Ordoqui E, Aranzabal A, et al. Anaphylactic reaction after artificial insemination. *Ann Allerg Asthma Im* 2003;90:446-51.

39 Pacheco KA. New insights into laboratory animal exposures and allergic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:156-61.

40 Jeal H, Harris J, Draper A, et al. Dual sensitization to rat and mouse urinary allergens reflects cross-reactive molecules rather than atopy. *Allergy* 2009;64:855-61.

41 Hilger C, Kler S, Arumugam K, et al. Identification and isolation of a Fel d 1-like molecule as a major rabbit allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:759-66.

42 Torres JA, de Las Heras M, Maroto AS, et al. Molecular and immunological characterization of the first allergenic lipocalin in hamster: the major allergen from Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *J Biol Chem* 2014;289:23382-8.

43 Watson J, Schobitz E, Davis J. Gerbil bite anaphylaxis. *Am J Emerg Med* 2018;36:171 e5-e6.

44 Codina R, Reichmuth D, Lockey RF, Jaen C. Ferret allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:927.

45 Nageotte C, Park M, Havstad S, Zoratti E, Ownby D. Duration of airborne Fel d 1 reduction after cat washing. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:521-2.

46 Sublett JL, Seltzer J, Burkhead R, et al. Air filters and air cleaners: rostrum by the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Indoor Allergen Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:32-8.

47 Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy* 2019;74(Suppl. 107):5-17.

48 Dhami S, Agarwal A. Does evidence support the use of cat allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:350-5.

49 Smith DM, Coop CA. Dog allergen immunotherapy: past, present, and future. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:188-93.

50 Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:383-9.

* à lire
** à lire absolument

Syndrome de Widal: manifestations cliniques, physiopathologie et avancées thérapeutiques

Dr SOPHIE VANDENBERGHE-DÜRR^a, Pr BASILE NICOLAS LANDIS^b et Dr PETER JANDUS^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 694-7

Le syndrome de Widal (SW) (également connu sous le nom de triade de Samter, maladie respiratoire exacerbée par l'Aspirine) est une entité clinique caractérisée par la triade comprenant un asthme, une polypose nasale et une intolérance aux AINS. La physiopathologie de cette maladie, bien qu'incomplètement élucidée, est caractérisée par un déséquilibre dans le métabolisme de l'acide arachidonique (AA) en faveur de la voie des cystéinyl-leucotriènes (cysLT). Son traitement repose sur une prise en charge médicamenteuse agressive de l'asthme et des polypes et, dans des situations avancées, la prise en charge chirurgicale de la polypose. L'avènement des traitements par anticorps monoclonaux a montré des résultats encourageants pour les alternatives thérapeutiques futures.

Widal's triad: clinical manifestations, pathophysiology and therapeutic advances

NSAID-Exacerbated respiratory disease (also known as Samter's or Widal's triad, aspirin-exacerbated respiratory disease) is characterized by asthma, nasal polyposis and hypersensitivity to NSAIDs. The pathogenesis of this chronic inflammation arises from an imbalance in arachidonic acid metabolism, leading to an increase in pro-inflammatory cysteinyl-leukotrienes. The treatment is based on drug management of asthma and polyps and, in advanced situations, surgical management of polyposis. Monoclonal antibodies have shown promising results in the further medical treatment of this entity.

INTRODUCTION

Le syndrome de Widal (SW) a été décrit pour la première fois en 1922 par Fernand Widal et ses collègues,¹ après l'observation d'une patiente présentant un asthme et une urticaire exacerbés après la prise d'Aspirine. Plus tard, en 1968, le Dr Max Samter publia une série de cas décrivant l'association entre asthme, hypersensibilité à l'Aspirine et polypose nasale, lui donnant également son nom.² Les synonymes de cette entité sont nombreux et peuvent prêter à confusion. Dans les régions francophones, on utilise fréquemment la dénomination «syndrome de Widal», alors que dans les dénominations

germaniques et anglo-saxonnes on trouve la triade de Samter, les acronymes AERD (*Aspirin-exacerbated respiratory disease*) ou NERD (*NSAID-exacerbated respiratory disease*), et d'autres dénominations moins courantes.

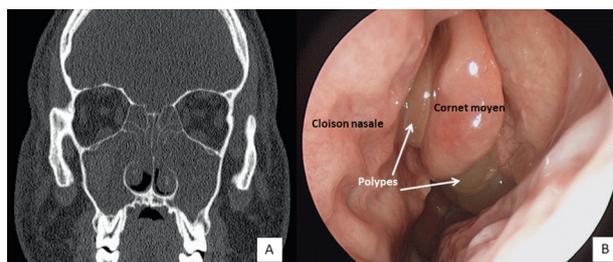
MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Le SW est, historiquement, une entité clinique définie par la triade comprenant: 1) un asthme; 2) une polypose nasale (PN) (**figure 1**) ou une rhinosinusite chronique (RSC) et 3) une intolérance aux AINS (IA). Cette dernière se manifeste sous la forme d'une exacerbation de l'asthme (dyspnée, toux, sibilances), d'une obstruction nasale (avec ou sans rhinorrhée) et quelquefois de symptômes cutanés (urticaire) ou gastro-intestinaux. Certains auteurs proposent de confirmer le diagnostic par un test de provocation à l'Aspirine plus ou moins en double aveugle (oral, nasal ou respiratoire), qui reste débattu.³ Sur le plan biologique, on observe fréquemment une éosinophilie ainsi qu'une élévation des immunoglobulines (IgE) totales, sans lien apparent avec la présence ou non d'une atopie, respectivement d'une allergie IgE-médiée.

Il est difficile d'identifier la prévalence précise du SW, car la chronologie et la sévérité des symptômes sont variables. En outre, de nombreux patients atteints du SW ne prennent pas d'Aspirine ou d'autres AINS et ne sont pas conscients de leur IA.⁴ Dans la population générale, la prévalence de l'IA est de l'ordre de 0,3 à 0,9 %, mais elle augmente de 3 à 20 % chez les patients asthmatiques^{5,6} et de 30 à 40 % en cas de PN sur-

FIG 1 Image radiologique et endoscopique d'une polypose nasale

A: computerized tomography (CT)-scan caractéristique d'une polypose nasale (PN) avec tous les sinus paranasaux comblés; B: vue endoscopique de la fosse nasale gauche.



^aService d'immunologie et allergologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bService d'ORL et chirurgie cervico-faciale, HUG, 1211 Genève 14
peter.jandus@hcuge.ch

ajoutée à l'asthme.⁷⁻⁹ Aucune différence ethnique n'a été pour l'heure mise en évidence, en revanche plusieurs études montrent une prédominance féminine.^{10,11} Les enfants en dessous de 10 ans sont moins souvent touchés par le SW, possiblement en partie du fait de la contre-indication de l'Aspirine dans cette tranche d'âge en raison du risque de syndrome de Reye, néanmoins ils peuvent être exposés à d'autres AINS.¹² Les patients atteints d'une RSC avec PN sont par ailleurs à risque de présenter une IA ou un asthme plus sévères, et une PN est retrouvée jusque chez 70 % de ceux atteints d'IA et d'asthme, alors que sa prévalence dans la population générale n'est que de 4 %.¹¹ Pour finir, la prévalence du SW chez les patients subissant une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus a été rapportée à 4,8 %.¹³

La notion d'hypersensibilité aux sulfites est largement répandue chez les patients souffrant de SW, néanmoins aucune étude n'a permis d'établir un lien significatif entre ces derniers et une aggravation des symptômes. Il a toutefois été démontré que l'alcool, indépendamment de son type et de sa teneur en sulfites, peut aggraver les symptômes chez plus de 80 % des patients,¹⁴ ce qui serait potentiellement lié à une diminution du catabolisme des leucotriènes (LT) par l'éthanol. En conséquence, des tests d'intolérance aux sulfites ne sont généralement pas recommandés, de même que les régimes alimentaires stricts, hormis l'éviction de la consommation des boissons alcoolisées.

Ces dernières années, les salicylates ont fait l'objet de controverses. Ce sont des dérivés de l'acide salicylique présent dans les plantes. Ils peuvent également être retrouvés dans de nombreux aliments, médicaments, parfums et conservateurs. Contrairement à l'Aspirine (acide acétylsalicylique), il n'a pas été démontré que les salicylates alimentaires possèdent une activité inhibitrice sur la cyclooxygénase-1 (COX-1) bien qu'ils puissent inhiber la COX-2.^{15,16} Les recommandations de la Samter's Society ne proposent pas un régime pauvre en salicylates qui, hormis les carences qu'il risque de générer, n'est pas attendu apporter un bénéfice sur le SW, et leur éviction n'est donc pas recommandée (www.samterssociety.org, consulté le 20 février 2020). Toutefois, une étude en simple aveugle a montré qu'un régime alimentaire pauvre en salicylates peut atténuer les symptômes respiratoires dans l'AERD.¹⁷

PHYSIOPATHOLOGIE

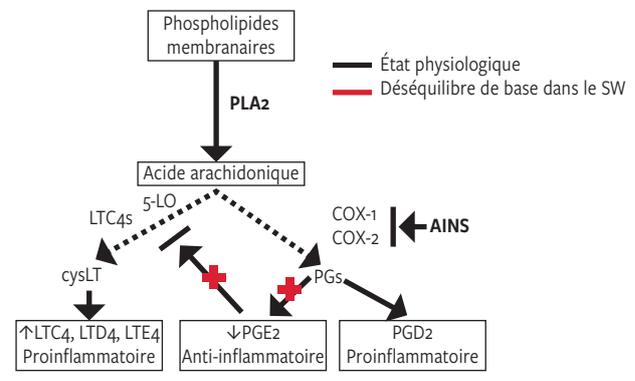
Bien que la symptomatologie soit typiquement révélée par la prise d'AINS, il existe, chez les patients souffrant de SW, un déséquilibre de base qui se manifeste par une inflammation chronique des voies respiratoires supérieures et inférieures indépendamment de la prise d'AINS. Il convient de distinguer ces deux phénomènes.

Déséquilibre de base

Lors des processus inflammatoires, les phospholipides membranaires sont métabolisés en acide arachidonique (AA) par la phospholipase A₂ (PLA₂), à son tour transformé en prostaglandines (PG) ou LT, selon qu'il soit métabolisé *via* la voie des cyclooxygénases (COX) ou des lipoxygénases (LO), respectivement (figure 2).

FIG 2 Métabolisme de l'acide arachidonique, déséquilibre dans le SW et effet des AINS

AINS; COX-1: cyclooxygénase-1; COX-2: cyclooxygénase-2; cysLT: cystéinyl-leucotriènes; LTC₄s: leucotriène-C₄ synthase; PGs: prostaglandines; PGE₂: prostaglandine E₂; PGD₂: prostaglandine D₂; PLA₂: phospholipase A₂; SW: syndrome de Widal; 15-LO: 15-lipoxygénase.



Dans la maladie de Widal, le déséquilibre de base est caractérisé par une augmentation de médiateurs proinflammatoires, principalement les cystéinyl-leucotriènes (cysLT), produits de la 5-lipoxygénase (5-LO), et dans une mesure moindre le thromboxane A₂ (TXA₂) et la prostaglandine D₂ (PGD₂), produits des COX. La PGD₂ est un puissant chimio-attracteur des éosinophiles qui induit une vasodilatation et une bronchoconstriction. Parallèlement, on observe une diminution des PG anti-inflammatoires, comme la PGE₂ qui a notamment une fonction stabilisatrice sur les mastocytes et d'inhibition de la 5-LO.^{18,19} La résultante de ce déséquilibre est la création d'une inflammation dominée par l'interleukine 4 (IL-4), les cytokines produites par les cellules *group 2 innate lymphoid cells* dans les voies respiratoires en réponse aux cysLT, notamment l'IL-33 et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP).^{18,19} L'histologie des polypes nasaux réséqués (et de la muqueuse bronchique) met généralement en évidence une infiltration éosinophilique. Les plaquettes semblent jouer également un rôle, *via* leur capacité à convertir le leucotriène A₄ (LTA₄) produit par les neutrophiles en leucotriène C₄ (LTC₄).

L'origine de ce déséquilibre reste incertaine, bien que plusieurs postulats aient été proposés sans avoir pu être clairement confirmés par des études animales ou supportés par des données *in vitro*. Parmi les origines possibles, on trouve une augmentation de la synthèse et/ou de la réponse aux cysLT, une diminution relative de la synthèse des PGE₂ et/ou de la réponse aux PGE₂.

Actuellement, il existe peu d'arguments pour une composante monogénétique. Par ailleurs, l'apparition tardive des symptômes parle également en faveur d'une origine acquise plutôt qu'innée, bien qu'elle n'en exclue pas.

Effet de l'exposition aux AINS non sélectifs

L'hypersensibilité à l'Aspirine (et aux inhibiteurs non sélectifs de la COX de manière générale) dans le SW est d'ordre « pseudo-allergique », dans le sens où elle n'est pas médiée par la présence d'IgE spécifiques, et les mastocytes sont activés de manière non spécifique, avec une libération histaminique. La

prise d'AINS non sélectifs entraîne un blocage de la voie de la COX par inhibition de la COX-1 (constitutive, exprimée notamment dans les plaquettes et cellules endothéliales, les reins, l'estomac) et de la COX-2 (inductible, notamment dans les macrophages). Le métabolisme de l'AA est alors dévié vers la voie de la LO. La voie de la 5-LO conduira à une augmentation supplémentaire des LT, déjà favorisée dans le déséquilibre sous-jacent au SW, qui aggravera la symptomatologie respiratoire.¹⁸ Ce phénomène est supporté par l'augmentation des leucotriènes E₄ (LTE₄) urinaires lors de l'exposition à l'Aspirine chez les patients souffrant d'un SW, mais pas chez les sujets sains. De plus, dans le SW, ce nouveau déséquilibre se verra exacerbé par le déficit relatif de la COX-2 (dont dépend principalement la synthèse de la PGE₂ anti-inflammatoire), ce qui alimente l'inflammation chronique. Le rôle central du déficit en PGE₂ est soutenu par des études montrant que l'inhalation de PGE₂ permet une amélioration de l'asthme et une diminution des LTE₄ urinaires lors de l'exposition à l'Aspirine.¹⁸

TRAITEMENT

Traitement de l'asthme

Il repose en première intention sur les corticostéroïdes (CS) inhalés combinés aux bêta-2 agonistes à longue durée d'action selon les recommandations Global Initiative for Asthma (GINA) (<https://ginasthma.org>, consulté le 20 février 2020).

Traitement de la polyposis

Le traitement de la RSC avec PN comprend en première ligne les rinçages à l'eau salée et les CS topiques. En cas d'exacerbation ou de pharmacorésistance aux CS, de courtes cures de stéroïdes systémiques peuvent améliorer transitoirement la situation et augmenter l'efficacité des CS topiques. La fréquence de ces cures ne devrait pas dépasser trois fois par an (risque d'insuffisance surrénalienne) et est un marqueur fin de la sévérité ou de l'exacerbation lente d'une RSC avec PN. Dans ces situations, la chirurgie fonctionnelle endoscopique des sinus peut apporter une nouvelle amélioration de la situation, sans que cela ne dispense le patient de continuer les CS topiques. Les critères de sélection pour la chirurgie sont influencés par l'importance des symptômes et la résistance aux traitements administrés.

Éviction des AINS

Le traitement de base repose avant tout sur l'éviction de tous les anti-inflammatoires qui agissent sur la COX-1, étant donné son rôle dans les poussées. De faibles doses de paracétamol (< 600 mg/jour) sont relativement sûres, avec une prévalence d'effets indésirables de 1 à 8,4 %.²⁰ À des doses supérieures (1000-1500 mg/jour), des réactions plus fréquentes ont été rapportées, allant jusqu'à 34 % chez des patients souffrant d'asthme induit par l'Aspirine.²¹ Actuellement, la prise de paracétamol n'est pas recommandée au-delà de 1000 mg/jour chez les patients souffrant d'asthme sensible à l'Aspirine, et après test de provocation sous surveillance.²² Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib) sont généralement bien tolérés en cas d'IA, néanmoins le risque de réaction est augmenté en cas d'intolérance concomitante au paracétamol.

En effet, une étude a montré une prévalence plus élevée de réactions croisées à l'étoricoxib chez les patients présentant à la fois une IA et au paracétamol.²³ En cas de nécessité, un test de provocation pourra être réalisé à condition que l'asthme soit suffisamment contrôlé au moment du test.

Désensibilisation à l'Aspirine

Certains auteurs proposent une induction de tolérance (désensibilisation) à l'Aspirine en particulier lors de PN récurrente, d'asthme non contrôlé ou de RSC réfractaire au traitement avec dépendance aux corticoïdes systémiques.²⁴ Le rationnel physiopathologique sous-jacent reste incertain, néanmoins on observe de manière significative une diminution de l'infiltrat inflammatoire rhinosinusal exprimant les récepteurs R₁ aux cysLT ainsi que la diminution, après 2 semaines, des LT urinaires. Jusqu'à présent, une seule étude randomisée monocentrique en double aveugle a démontré l'utilité de l'induction d'une tolérance à l'Aspirine, et cette dernière était limitée à une population de patients présentant à la fois un asthme et une PN.²⁵ Cliniquement, ce traitement permettrait de réduire la nécessité de recourir à des corticothérapies et limiterait également la repousse des polypes.^{3,24,25} Les doses quotidiennes d'Aspirine nécessaires varient selon les patients et les études, de 325 à 600 mg deux fois par jour, avec une efficacité de l'ordre de 80 %, toutes issues confondues.²⁶ En cas d'oubli prolongé du traitement, la sensibilité à l'Aspirine réapparaît et il est alors nécessaire de recommencer l'induction de la tolérance. Depuis l'avènement des anticorps monoclonaux, et en raison des effets indésirables à long terme des AINS aux doses nécessaires, l'induction d'une tolérance à l'Aspirine, bien que peu coûteuse, pourrait ne pas rester au premier plan de l'arsenal thérapeutique du SW. Ces protocoles resteront néanmoins toujours utiles dans les cas où il existe une indication absolue à un traitement d'Aspirine, par exemple en cas de coronaropathie.

Antileucotriènes

Le montélukast est un inhibiteur du récepteur R₁ des cysLT couramment utilisé pour traiter l'asthme, qu'il soit associé au SW avec ou sans IA.²⁴ Il est fréquemment prescrit en association aux traitements topiques en première intention.

Corticostéroïdes systémiques

Les corticostéroïdes inhibent le métabolisme de l'AA. Ils sont parfois nécessaires en cures de courte durée en présence de symptômes sévères d'asthme ou de PN non contrôlés.

Omalizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant anti-IgE, utilisé entre autres dans l'asthme allergique sévère et l'urticaire chronique réfractaire. Bien que la physiopathologie du SW ne soit pas IgE-médiée, des études ont montré que l'omalizumab peut être efficace dans l'asthme non allergique²⁷ et dans l'asthme avec PN.²⁸⁻³⁰ En l'absence d'asthme allergique sévère, son administration est considérée comme hors indication (*off-label*) et doit faire l'objet d'une demande spécifique auprès des assurances. Concernant son mode d'action, l'une des hypothèses de son fonctionnement dans le SW pourrait

être en lien avec la diminution globale de l'activation des mastocytes et la diminution consécutive de la production des cysLT et des PGD₂ dont ils sont l'une des sources majeures dans le SW.

Anti-IL-5

Trois anticorps monoclonaux anti-IL-5 sont actuellement disponibles en Suisse pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Il s'agit du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab, pour lesquels les expériences rhinologiques dans la PN concernant l'effet dans des utilisations hors indication sont moins bien documentées et se limitent au mépolizumab.^{31,32}

Dupilumab

Il s'agit d'un anticorps anti-IL-4R α , ciblant la réponse à l'IL-4 et à l'IL-13, actuellement homologué en Suisse pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère réfractaire. Il a également été validé par la FDA en 2019 pour le traitement de l'asthme éosinophilique sévère et de la RSC avec PN, mais son utilisation reste limitée au cas par cas en Suisse pour cette indication.

CONCLUSION

Le SW représente une étiologie fréquente de l'asthme sévère non allergique et de PN invalidante. L'évocation de ce diagnostic différentiel est importante en raison des traitements

spécifiques qui peuvent être apportés, notamment l'éviction des AINS, l'utilisation des anti-LT et des anticorps monoclonaux. L'Aspirine, bien que contre-indiquée chez ces patients, peut être généralement administrée en cas de coronaropathie après un protocole d'induction de tolérance, et peut parfois même, bien que cela semble paradoxal, être indiquée en cas de maladie résistante.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome de Widal est fréquent chez les patients souffrant d'asthme non allergique, en particulier si ce dernier est sévère
- L'éviction des AINS seule est insuffisante, étant donné le déséquilibre de base et l'inflammation chronique indépendamment de la prise d'AINS
- Le traitement repose sur une prise en charge agressive de l'asthme et des polyposes nasales par un traitement topique dans la mesure du possible. En cas d'échec, il convient de considérer les anticorps monoclonaux, ainsi qu'une prise en charge chirurgicale des polyposes
- L'induction d'une tolérance (désensibilisation) à l'Aspirine est toujours proposée par les sociétés d'experts. Toutefois, en raison des risques d'effets secondaires importants et des thérapies alternatives disponibles par les anticorps monoclonaux, elle reste réservée à des patients sélectionnés pour lesquels il existe une indication absolue pour l'Aspirine

- 1 Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30:189.
- 2 Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
- 3 Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:28-39.
- 4 Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86;quiz 787-8.
- 5 Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002;57:569-74.
- 6 Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
- 7 Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:420-5.
- 8 Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy* 1976;6:177-81.
- 9 Weber RW, Hoffman M, Raine DA Jr, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32-7.
- 10 Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
- 11 Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. *European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J* 2000;16:432-6.
- 12 Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675-80.
- 13 Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2007;86:396-9.
- 14 Cardet JC, White AA, Barrett NA, et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:208-13.
- 15 Dahl R. Sodium salicylate and aspirin disease. *Allergy* 1980;35:155-6.
- 16 Xu XM, Sansores-Garcia L, Chen XM, et al. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5292-7.
- 17 Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: The low-salicylate diet: A multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:385-91.
- 18 *Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease—New Prime Suspects. *N Engl J Med* 2016;374:484-8.
- 19 Cahill KN, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:764-6.
- 20 Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006;5:399-406.
- 21 Settiple RA, Stevenson DD. Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:26-33.
- 22 **Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA (#) and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011;66:818-29.
- 23 Dona I, Blanca-Lopez N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1428-33.
- 24 Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:537-45.
- 25 Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:883-90.
- 26 Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-6.
- 27 Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411-9.
- 28 Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyposis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6 e1.
- 29 Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol* 2007;21:428-32.
- 30 Jandus P, Harr T, Soyka MB, Landis BN. Efficacité de l'omalizumab dans la polyposse nasale. À propos de deux cas. *Rev Med Suisse* 2019;15:1748-51.
- 31 Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95 e1-8.
- 32 Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1024-31 e14.

* à lire
** à lire absolument

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Testez vos connaissances...

Allergies aux animaux à poils: mythes et réalités

(voir article p. 688)

1. Un patient asthmatique allergique au chat veut adopter un tel animal, car sa nouvelle compagne le lui demande avec insistance. Quelle est l'attitude la plus adéquate?

- A. Adopter un chat sibérien, hypoallergénique
- B. Effectuer une désensibilisation et adopter un chat
- C. Prendre des antihistaminiques dès l'adoption du chat
- D. Adopter un chaton et le laver 1 fois par semaine
- E. Ne pas adopter de chat, les mesures préventives sont insuffisantes pour éviter une exacerbation d'asthme

MRGPRX2, le retour des pseudo-allergies: un pas en avant et deux en arrière

(voir article p. 679)

4. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Les réactions pseudo-allergiques sont:

- A. Des réactions alimentaires possiblement graves
- B. Des réactions nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques
- C. Des réactions dans lesquelles il ne semble pas être nécessaire d'éviter de nouvelles administrations du médicament incriminé
- D. Des réactions qui peuvent être facilement identifiées par un test cutané
- E. Des réactions aux additifs alimentaires

Prise en charge du syndrome des anticorps antiphospholipides chez l'adulte

(voir article p. 670)

2. Patiente de 37 ans avec un lupus érythémateux systémique traité par hydroxychloroquine chez qui vous mettez en évidence la présence d'anticorps anticardiolipine confirmés à 2 reprises. Les autres anticorps antiphospholipides sont négatifs. Quelle prise en charge est recommandée?

- A. Aucun traitement particulier
- B. Aspirine cardio 100 mg/jour
- C. Aspirine cardio 100 mg/jour uniquement en cas de grossesse
- D. Aspirine cardio 100 mg/jour et héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique uniquement en cas de grossesse

Syndrome de Widal: manifestations cliniques, physiopathologie et avancées thérapeutiques

(voir article p. 694)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s) concernant le syndrome de Widal (SW)?

- A. L'éviction des AINS est généralement suffisante comme première ligne de traitement
- B. Environ 30 % des patients avec un SW présentent une intolérance aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2
- C. L'omalizumab agit sur la composante allergique liée au SW
- D. L'asthme associé au SW est souvent sévère

Angioédèmes héréditaires sur déficit en C1-inhibiteur: nouveautés thérapeutiques

(voir article p. 675)

3. Concernant le lanadélumab (inhibiteur de la kallibréine plasmatique), laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) correcte(s)?

- A. Il constitue un moyen de prophylaxie efficace de l'angio-édème héréditaire de types I et II
- B. Il permet de réduire le risque relatif de faire une crise à 13% de celui observé sous placebo (au dosage de 300 mg tous les 15 jours)
- C. Il peut être administré durant la grossesse et l'allaitement
- D. Il est globalement bien toléré en dehors de réactions au site d'injection survenant dans environ 40% des cas et sans critère de gravité

Allergie à la viande rouge

(voir article p. 684)

6. Parmi les aliments suivants, lequel (lesquels) est (sont) sans danger pour un patient allergique à l'alpha-gal?

- A. La viande de bœuf
- B. La viande de poulet
- C. Le kétumimab
- D. La gélatine
- E. Les rognons de porc

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

Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19

Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques

Drs IOANNIS KOKKINAKIS^a, KEVIN SELBY^a, Prs BERNARD FAVRAT^a, BLAISE GENTON^a et JACQUES CORNUZ^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 699-701

La pandémie actuelle du Covid-19 impose une stratégie diagnostique pour la prise en charge des patients. La performance du frottis nasopharyngé avec analyse par PCR peut être estimée sur la base des premières données bibliographiques. Celles-ci, certes de qualité faible, montrent une sensibilité de 56 à 83% pour la PCR Covid-19. Un seul test négatif permet d'infirmier un Covid-19 dans la majorité des situations. Cependant, comme la valeur prédictive négative du test se situe entre 88 et 95% en cas de probabilité prétest de 30%, il est indispensable d'assurer le suivi de ces patients. Pour ceux qui présentent des symptômes typiques, qui auraient une probabilité prétest présumée à 40-50%, un test négatif doit être interprété avec précaution et un deuxième test peut être indiqué.

Covid-19 diagnosis: clinical recommendations and performance of nasopharyngeal swab-PCR

The Covid-19 pandemic imposes new diagnostic strategies in order to optimize the medical care of our patients. The current bibliography, although of low quality, shows a sensitivity of 56 to 83% for the Covid-19 PCR. Even though one negative test can exclude a Covid-19 in the majority of cases, the NPV (Negative Predictive Value) decreases with increasing prevalence (pre-test probability). This finding suggests the need for strict auto-isolation of patients until the resolution of their symptoms. For patients that present with typical symptoms, who have a presumed Covid-19 prevalence of 40-50%, a negative test should be interpreted with caution and a repeat test may be needed.

INTRODUCTION

Dans le contexte de la pandémie Covid-19,¹ le nombre de malades et de décès augmente très rapidement en Suisse et au niveau mondial.² L'évaluation des caractéristiques diagnostiques du frottis nasopharyngé-PCR est importante pour la prise en charge des patients. Rappelons que la probabilité d'être détecté positif est liée à la charge virale et dépend de la durée des symptômes et de la sévérité de la maladie.

Plusieurs études ont évalué les propriétés du frottis nasopharyngé-PCR en comparaison avec des examens radiologiques (tableau 1).³ La qualité des études concernant la sensibilité est faible et les détails quant aux caractéristiques des patients et le gold standard utilisé sont maigres (selon le tableau 1).

PERFORMANCE DU FROTTIS PCR COVID-19

D'après les données bibliographiques à disposition, la sensibilité peut être estimée entre 56 et 83%. Dès lors, sur la base de cette estimation de la sensibilité et d'une spécificité excellente à 99% (quasiment pas de faux-positifs), nous avons calculé les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) en fonction de la prévalence de Covid-19 au sein de la population dont est issu le patient (probabilité prétest) (figure 1).

SITUATION ACTUELLE – SYNTHÈSE

- La littérature actuelle concernant la performance de la PCR Covid-19 contient des études de faible qualité.
- Nous constatons que la VPP du frottis nasopharyngé-PCR est très élevée, quelle que soit la probabilité prétest.
- La VPN du frottis est suffisamment élevée pour écarter un diagnostic de Covid-19 si la prévalence de la maladie dans la population dont est issue le patient est basse.
- Cette VPN diminue avec l'augmentation de cette prévalence.
- Actuellement, la probabilité prétest du Covid-19 est de 20 à 30% aux permanences d'Unisanté à Lausanne (Permanences du Flon et au Bugnon 44).
- Dans la mesure où le test a été effectué selon les recommandations, nous estimons que la VPN est suffisamment élevée pour exclure un Covid-19. Cependant, comme elle se situe entre 88 et 95%, il est indispensable d'assurer le suivi de ces patients.
- Chez un patient qui cumule plusieurs symptômes typiques et qui aurait une probabilité prétest de 40 à 50%, un test négatif doit être interprété avec précaution et un deuxième test peut être indiqué.
- Nous ne disposons actuellement pas de données sur la reproductibilité du frottis nasopharyngé pour un soignant donné (variabilité intraobservateur) et entre plusieurs soignants (variabilité interobservateurs).
- Nos recommandations présupposent que le test a été

^aUnisanté, Centre universitaire de médecine générale et de santé publique, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne
ioannis.kokkinakis@unisante.ch | kevin.selby@unisante.ch
blaise.genton@unisante.ch | bernard.favrat@unisante.ch
jacques.cornuz@unisante.ch

TABEAU 1 Sensibilité du frottis nasopharyngé-PCR pour la détection du Covid-19

Auteur, journal et appréciation de la qualité méthodologique	Population d'étude	Commentaire	Gold standard	Sensibilité du frottis nasopharyngé-PCR
Ai, Radiology, Qualité très faible ³	1014 patients hospitalisés avec PCR et CT-scan. Aucune information sur les critères. Âge 51 ±15 ans, 46% d'hommes)	Au moins un frottis de gorge positif (25% avec >1 test)	CT-scan avec apparence de pneumonie virale	580/888 = 65% (62-68)
Yang, medRxiv, Qualité très faible ⁵	213 patients avec Covid-19 «confirmé», 17% sévère. Âge 52 ans, 51% d'hommes)	Multiplés frottis nasals possibles du même patient	Pas clair. Cas de Covid-19 «confirmé»	158/219 = 72% (66-78) à 0-7 jours de symptômes
Fang, Radiology, Qualité faible ⁶	51 patients avec PCR éventuellement positif. Âge 34 ans, 57% d'hommes	Première PCR de frottis de gorge ou crachat	Au moins une PCR positive	36/51 = 71% (56-83)
Wang, JAMA, Qualité faible ⁷	205 patients hospitalisés, 19% sévère. Âge 44 ans, 68% d'hommes	Frottis nasal (n = 8) ou pharyngé (n = 398)	Au moins une PCR positive	Nasal : 5/8 = 63% (24-91) Pharyngé : 126/398 = 32% (27-36)

FIG 1 Rendement diagnostique du frottis nasopharyngé-PCR Covid-19

Rendement diagnostique du frottis nasopharyngé-PCR pour la maladie Covid-19 selon la prévalence supposée de la maladie au sein de la population dont est issu le patient (probabilité prétest)

VPP: valeur prédictive positive = probabilité d'avoir la maladie sachant que le test est positif; VPN: valeur prédictive négative = probabilité de ne pas avoir la maladie sachant que le test est négatif.

Prévalence 10%

	Maladie + (100)	Maladie - (900)	Spécificité	0,99
Test +	56 - 83	9	Sensibilité	0,56 - 0,83
Test -	17 - 44	881	VPP	0,86 - 0,90
			VPN	0,95 - 0,98

Prévalence 20%

	Maladie + (100)	Maladie - (500)	Spécificité	0,99
Test +	56 - 83	5	Sensibilité	0,56 - 0,83
Test -	17 - 44	495	VPP	0,92 - 0,94
			VPN	0,92 - 0,97

Prévalence 30%

	Maladie + (100)	Maladie - (333)	Spécificité	0,99
Test +	56 - 83	3	Sensibilité	0,56 - 0,83
Test -	17 - 44	330	VPP	0,97 - 0,99
			VPN	0,88 - 0,95

Prévalence 50%

	Maladie + (100)	Maladie - (100)	Spécificité	0,99
Test +	56 - 83	1	Sensibilité	0,56 - 0,83
Test -	17 - 44	99	VPP	0,98 - 0,99
			VPN	0,69 - 0,85

Résumé :

Probabilité Pré-test	VPN
10%	0,95 - 0,98
20%	0,92 - 0,97
30%	0,88 - 0,95
50%	0,69 - 0,85

effectué selon les recommandations.⁴

- Nos recommandations présupposent une excellente performance analytique, comme c'est le cas dans les laboratoires agréés de Suisse.

RECOMMANDATIONS

- Un seul test négatif permet d'exclure un Covid-19 dans la plupart des situations.
- Il est indispensable d'assurer le suivi de ces patients (VPN 88 à 95%) et leur recommander l'auto-isolément strict,

selon les recommandations en vigueur pour le Covid-19 (10 jours après le début des symptômes et 48 heures sans symptômes, actuellement).

- Un deuxième test peut être indiqué chez un patient qui cumule plusieurs symptômes typiques et qui aurait une probabilité prétest de 40 à 50%. Dans ces situations, un test négatif doit être interprété avec précaution.
- Même le célèbre quotidien *New York Times* met en garde ses lecteurs concernant les limites du frottis nasopharyngé-PCR Covid-19.⁸

CONCLUSION

En conclusion, un test PCR Covid-19 négatif doit être évalué en prenant en considération la prévalence et la probabilité prétest de la maladie dans la population testée. La VPN, qui diminue avec l'augmentation de la prévalence, doit être interprétée avec prudence, et un auto-isolément est indiqué pour tout patient présentant des symptômes typiques de virose. Un deuxième test peut être indiqué pour le patient qui présente plusieurs symptômes typiques de Covid-19 et qui aurait une probabilité prétest de 40-50%.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La performance du frottis nasopharyngé-PCR Covid-19, dont la sensibilité se situe entre 56 et 83%, doit être considérée en fonction de la prévalence de la maladie dans la population testée
- Pour une probabilité prétest de 30%, la valeur prédictive négative se situe entre 88 et 95%; il est indispensable d'assurer un suivi de ces patients
- Chez un patient avec plusieurs symptômes typiques et qui aurait une probabilité prétest de 40 à 50%, un test négatif doit être interprété avec précaution et un deuxième test peut être indiqué
- Il n'y a pas de données sur la reproductibilité du frottis nasopharyngé pour un soignant donné (variabilité intraobservateur) et entre plusieurs soignants (variabilité interobservateurs)

1 OMS/Europe | Flambée de maladie à coronavirus (COVID-19) - L'OMS déclare que la flambée de COVID-19 constitue une pandémie [Internet]. Accessible à : www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic. Consulté le 19 mars 2020.

2 Office fédéral de la santé publique C. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) Rapport sur la situation épidémiologique en Suisse et dans la Principauté de Liechtenstein. 2020. [Internet] Accessible à : [https://www.bag.admin.ch/bag/fr/](https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/situation-schweiz-und-international.html#1164290551)

home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/situation-schweiz-und-international.html#1164290551

3 *Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* [Internet] 2020. Accessible à : pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200642. Consulté le 19 mars 2020.

4 **Technique de prélèvement nasopharyngé [Internet]. Accessible à : www.hpci.ch/sites/chuv/files/prevention/Technique_de_pr%C3%A9l%C3%A9vement_naso-pharynge.pdf. Consulté le 28 mars 2020.

5 *Yang Y, Yang M, Shen C, et al.

Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020;2020.02.11.20021493.

6 *Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* [Internet] 2020. Accessible à : pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200432. Consulté le 24 mars 2020.

7 *Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of

Clinical Specimens. *JAMA* [Internet] 2020. Accessible à : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32159775. Consulté le 24 mars 2020.

8 ** Krumholz HM. If you have Coronavirus symptoms, assume you have the illness, even if you test negative. [Internet]. *New York Times* 2020 [Cited 2020 April 1]. Accessible à : <https://nyti.ms/3bEyq4D>. Consulté le 1^{er} Avril 2020.

* à lire

** à lire absolutement

PRENDRE EN CHARGE LES MALADES CONFINÉS SOUFFRANT D'ADDICTIONS

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Le pouvoir exécutif peut parfois, pour les meilleures raisons sanitaires du monde, prendre de bien mauvaises décisions. Ainsi, en France, le préfet du département de l'Aisne interdisait, il y a quelques jours, toutes les possibilités de vente de boissons alcooliques – et ce dans le cadre des mesures nationales de confinement généralisées imposées contre l'épidémie de Covid-19. Son argument n'était a priori guère discutable: «prévenir ainsi les troubles et les violences notamment intrafamiliales». La décision fit aussitôt grand bruit chez les spécialistes de la prise en charge de la maladie alcoolique. «À part promouvoir, dans ce département, la distillation au domicile et surcharger les urgences et services hospitaliers pour delirium tremens, je ne vois guère l'intérêt de cette mesure préfectorale» commentait aussitôt, acide, le Dr William Lowenstein, président de SOS Addictions.

«Cette décision, qui part de l'affichage d'une bonne intention, n'est pourtant pas aussi pertinente qu'on pourrait le penser a priori, expliquait pour sa part l'Association nationale française de prévention en alcoologie et en addictologie (ANPAA). En effet, si l'alcool est souvent impliqué dans la survenue de violences familiales, comme facteur favorisant ou causal, cela ne saurait justifier l'interdiction totale à l'ensemble d'une population.» Et l'ANPAA d'expliquer pourquoi.

«Il ne fait guère de doute que les contraintes nées du confinement général de la population peuvent augmenter les

tensions familiales. Elles peuvent aussi, le cas échéant, exacerber les violences dans certains couples. Certaines familles sont à risque de conflits aigus, voire de violence, et le confinement, avec ou sans alcool, peut aggraver ces situations, mais il n'y a rien d'automatique, en tout cas rien de démontré.»

«La cessation de la vente d'alcool va entraîner chez certains buveurs dépendants des phénomènes de sevrage aigu, pouvant aller jusqu'au delirium tremens, dont les conséquences peuvent être plus sérieuses que le maintien de la consommation, même excessive» observait encore l'ANPAA. Pour autant, on ne saurait généraliser à l'excès. Ainsi, tous les buveurs dépendants de l'alcool ne sont pas violents et toutes les personnes violentes n'ont pas besoin de l'alcool pour passer à l'acte.

Quant à la décision préfectorale, on en percevait aisément les limites. Les buveurs, excessifs ou non, qui ne souhaitent pas arrêter, vont pour une partie d'entre eux aller chercher leur drogue légale dans le département voisin. Sans compter les conséquences de l'interdiction des ventes sur les personnes qui, en cette période de confinement, respectent les repères de consommation et n'ont pas envie (ou ne peuvent) se priver du plaisir indéniable que peut procurer la consommation de boissons alcoolisées.

«Il est hors de question de minimiser le rôle de l'alcool dans les violences intrafamiliales, mais la décision du préfet de l'Aisne n'apporte pas de véritable solution et crée de nombreux autres problèmes qui n'ont manifestement pas été pris en compte, résumait l'ANPAA. La maîtrise des risques, plutôt que la prohibition qui a démontré son inefficacité, paraît plus nécessaire que jamais.»

La décision du préfet de l'Aisne eut aussi pour effet de susciter une réflexion plus large au sein de la Fédération Addiction sur le thème des usages et addictions en temps de confinement.¹ Les auteurs, pragmatiques, distinguent deux catégories de personnes

qui nécessitent chacune, de la part des soignants, «des postures et actions spécifiques».

1. Les personnes malades. «Chez elles l'addiction est un enfermement, une prison dont elles peinent à s'extraire alors même que leur vie en devient impossible, écrivent-ils. On a longtemps cru les aider en les enfermant dans des hôpitaux ou des asiles mais ça n'a pas marché. Le présent

nous frappe. Pour les millions de Français dépendants de substances, légales ou non, le confinement pose avec une nouvelle acuité l'éternel problème de gérer une dépendance dans un contexte de crainte de pénurie.»

Comme trop souvent avec les addictions, la réponse

immédiate, réflexive, peut paraître simple: il suffirait d'arrêter de consommer. Cette idée a été une nouvelle fois illustrée en France par quelques réactions naïves s'étonnant de voir l'accès au tabac et à l'alcool préservé par le pouvoir exécutif – et ce alors même qu'il était le plus souvent impossible de se procurer des masques protecteurs, des gels hydro-alcooliques, voire des produits de première nécessité.

C'est ainsi que l'on vit aussitôt réactivé le mythe du «ce n'est qu'une histoire de volonté» et celui de la prohibition décrétée comme solution unique et définitive. «Le confinement en deviendrait l'instrument, une sorte d'abstinence obligée grâce à une claustration salvatrice, écrivent les auteurs de la Fédération Addiction. Or, c'est l'inverse qui nous semble être nécessaire: il faut assurer une garantie absolue d'approvisionnement en produits de dépendance, pour pouvoir ensuite aider ceux qui le souhaiteront à réduire ou à arrêter.»

C'est pourquoi, la quasi-totalité des soignants spécialisés ont, en France, approuvé sans réserve la poursuite des approvisionnements en tabac (chez les buralistes) et en boissons alcooliques (dans les supermarchés). À ce titre, nombre d'entre eux ont aussi regretté que la France n'ait toujours pas progressé sur la voie d'une dépénalisation/régulation du cannabis.

«Mais s'il faut garantir l'accès, il est tout aussi important d'accentuer et de garantir l'accès aux différentes aides» ajoute la Fédération Addiction. C'est pourquoi, les soignants spécialisés ont

IL FAUT ASSURER
UNE GARANTIE
ABSOLUE
D'APPROVISION-
NEMENT EN
PRODUITS DE
DÉPENDANCE



© istockphoto/Katredrig

demandé ou soutenu la réouverture des boutiques de «vape»; une demande rapidement accordée par le ministre des Solidarités et de la Santé. Il en fut de même pour la facilitation de la délivrance des traitements de substitution aux opiacés (TSO).

Des accompagnements thérapeutiques ont été proposés sous forme de consultation téléphonique et d'autres supports virtuels. «Souvent improvisés, ils ont immédiatement reçu un accueil favorable de patients dont l'angoisse est d'autant plus pesante que le confinement leur impose parfois une promiscuité des contextes familiaux problématiques», souligne encore

la Fédération Addiction.

2. Les personnes cumulant situation de précarité et addictions. Le confinement des sans-abris ne déroge en rien aux mêmes principes. Et au risque de heurter, il faut, du moins si l'on veut que ces personnes défavorisées intègrent les «centres d'hébergement spécialisés», leur garantir l'approvisionnement en tabac, alcool, benzodiazépines, TSO, etc. C'est une condition sine qua non pour qu'ils acceptent d'y entrer et d'y rester – et pour que les troubles du comportement soient limités. Cette approche de Réductions des Risques (RDR) pourra aider certains à souhaiter aller plus loin et à «décrocher». Les

premières observations faites pendant les premières semaines du confinement dans des Centres de Soins d'Accompagnement et de Préventions des Addictions (CSAPA) sont encourageants: les niveaux de consommation d'alcool baissent, malgré le stress, beaucoup de résidents confinés expliquent que c'est l'occasion ou jamais d'arrêter. Et ils le pensent d'autant plus qu'on ne leur demande pas de le faire.

1 Delile JM, Couteron JP, Andréo C. Usages et addictions en temps de confinement. Fédération Addiction, 25 mars 2020.

CARTE BLANCHE



Dr Jean Martin

La Ruelle 6, 1026 Echandens
jeanmartin280@gmail.com

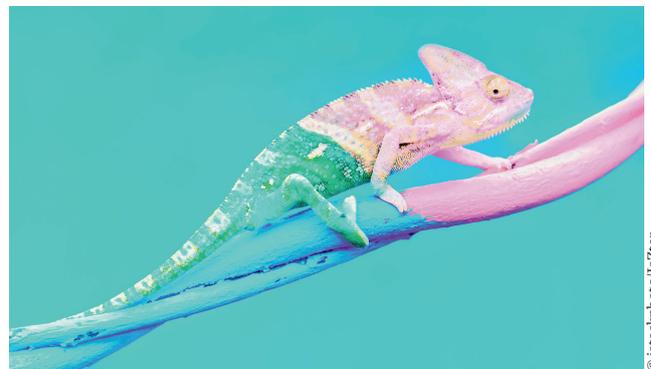
TRANSITIONS, OUVERTURE, PRISE DE CONSCIENCE

Le 9 février dernier, les électeurs romands acceptent la modification du Code pénal pénalisant l'homophobie avec de larges majorités. Les Vaudois le font à 80% (quatre contre un!), alors que des cantons alémaniques sont tièdes et que deux et demi refusent. Incroyable? Avec d'autres, ces enjeux m'ont concerné professionnellement et je crois important de souligner que ces choses ne surviennent pas par hasard mais sont un résultat d'un demi-siècle d'engagements.

Sur Vaud, Charles Bugnon, le médecin de famille de Thierrens qui a promu courageusement (tout en recevant de gros coups de bâton), dès les années 1960, l'éducation sexuelle à l'école doit se retourner d'aise dans sa tombe. Contre l'hostilité, voire les insultes d'instances civiles et religieuses, il a mis en route une mutation. Avec et après lui, des éducateurs, médecins et soignants, d'autres

encore, se sont engagés, ont développé des programmes ouverts et objectifs. Ils-elles ont permis l'évolution libérale, marquée par le respect, des attitudes et des pratiques. Cela a eu de bons effets en particulier, dans les années 80 et 90, dans la gestion de l'épopée sida. Même si rien n'est jamais parfait, les changements dans les attitudes vis-vis de l'homosexualité, et maintenant des LGBTIQ en général, sont simplement remarquables. Sur d'autres enjeux de société aussi, nos concitoyens se sont montrés ouverts, sensibles à la situation de personnes qui, sans faute aucune de leur part, sont l'objet de critiques, ragots, discriminations.

Il y a ainsi eu transition. Aujourd'hui, il est nécessaire d'agir pour une autre, la transition énergétique. À mi-février durant une semaine, l'émission «Vacarme» de La Première (podcasts accessibles) a suivi des membres d'Extinction Rébellion (XR). Ont été discutées l'origine du mouvement, sa philosophie, ses modes de débat et d'action. On a suivi échanges et ressourcement d'un groupe dans un refuge du Jorat; immersion et méditation dans la nature, forêt en particulier.¹ Des exercices les préparant à être adéquats dans des situations de désobéissance civile, rester fermes et/mais non violents. Impressionnants, ces jeunes qui pour certains interrompent leurs études pour se consacrer à la cause climatique (ou celles et ceux qui renoncent à procréer pour ne pas alourdir la charge que l'espèce fait peser).



© istockphoto/jocZtar

Les «réalistes» autocertifiés condamnent ces comportements qu'ils jugent déraisonnables sinon dénués de sens, parce que ces personnes mettent en cause leur bien-être immédiat; ils ne veulent pas voir qu'elles font preuve là d'abnégation en acceptant des sacrifices sans nous demander de contrepartie.

Le Dr Bugnon a été considéré il y a un demi-siècle par des notables bon teint comme une sorte d'«illuminé» (lubrique). Tout n'a pas été facile, il s'en faut de beaucoup, mais ce qu'il a fait advenir a permis à des dizaines et des dizaines de milliers de jeunes de vivre mieux, informés, conseillés. Les «illuminés» de XR et de la Grève du climat? (rejoints par des seniors préoccupés eux aussi de maintenir une planète vivable – «Aînés pour la protection du climat»), «Grands-parents pour le climat») mettraient-ils en route un changement d'état d'esprit – de cœur et de pratiques aussi – comparable?

S'agissant des moyens: j'avoue n'être pas certain, par exemple,

que les Assemblées citoyennes que veulent les jeunes, formées de personnes qu'on pourrait tirer au sort (frais, non «contaminés» par les routines politiques) seraient des mécanismes opérationnels dans la situation d'urgence qui est la nôtre – mais je peux me tromper, je me souviens être un vieux.² Dans tous les cas, il s'agit d'interpeler ceux qui comptent/gouvernent/déterminent les orientations et de les mettre au défi d'agir. Agir pour engager une transition qui soit aussi culturelle et dans nos manières de vivre, de produire et de consommer. Ce que nous devons refuser, les médecins et soignants ont là une vraie responsabilité, c'est que ces puissants se limitent à baisser la tête en attendant que cette «folie» cesse. Les dérèglements ne vont pas se dissiper comme un mauvais rêve.

1 Ailleurs, je lisais il y a peu, issu du Japon, un texte sur la «sylvothérapie» – la forêt qui vous soigne.

2 Sur «Démocratie et réchauffement», deux articles intéressants de Aina Skjellaug dans Le Temps du 15 février 2020, pages 1 et 9.

LU POUR VOUS Quand l'alcool fait palpiter le cœur

Cette étude randomisée australienne ouverte et multicentrique a étudié 140 adultes, majoritairement des hommes, prospectivement divisés en deux groupes. Les patients avec au minimum deux épisodes de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou ayant présenté une FA persistante (avec thérapie visant un retour en rythme sinusal) dans les six mois précédents le début de l'étude étaient inclus.

Au moment de l'inclusion, ils présentaient une consommation d'au moins 120 g d'alcool par semaine (plus de 10 unités standards d'alcool), étaient en rythme sinusal et prêts à tenter une abstinence. Les patients dans le groupe intervention étaient encouragés à être totalement abstinents durant six mois et soutenus dans cette démarche. Un contrôle de la compliance était

assuré par des dosages aléatoires d'un métabolite de l'alcool dans les urines. Les patients dans le groupe contrôle pouvaient continuer leur consommation habituelle, en moyenne 17 unités standard par semaine. La récurrence de la FA était détectée soit par l'interrogation d'un moniteur implantable ou d'un pacemaker pour les patients porteurs (37,9%), soit par la transmission deux fois par jour d'un tracé ECG d'une durée de 30 secondes via une application mobile, avec un suivi téléphonique mensuel. 97,9% des patients ont terminé l'étude et 61% de ceux du groupe intervention ont été abstinents. À six mois, la récurrence d'une FA de plus de 30 secondes était observée chez 53% des patients dans le groupe intervention et 73% dans le groupe contrôle. Les abstinents étaient également moins de temps en FA que les consommateurs (0,5% du temps vs 1,2%, $p = 0,01$) et

rapportaient moins de symptômes modérés à sévères (10% vs 32%).

Commentaire: Cette étude bien conduite confirme que l'alcool est un facteur de risque modifiable de FA et que l'abstinence réduit le risque de FA, même si elle ne permet pas de dire si cet effet est persistant. L'abstinence est également liée à une baisse de la TA et du poids (3,7 kg dans cette étude). Par ailleurs, elle nous rappelle qu'en cas de découverte de FA, l'anamnèse de la consommation d'alcool est indispensable.

Drs Ilire Rrustemi et Nicolas Blondel

Institut de médecine de famille UniFr, HFR, Fribourg

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

Voskoboinik A, et al, alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 2020;382:20-8.



© istockphoto/Maltaguyr

POINT DE VUE

COVID-19, DANS LES BROUILLARDS FRANÇAIS DE L'HYDROXYCHLOROQUINE

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Nous avons déjà rapporté, il y a peu dans ces colonnes,¹ les premiers éléments d'une polémique grossissante, en France: «l'affaire de la chloroquine» déclenchée et alimentée par le Pr Didier Raoult (Institut hospitalo-universitaire Méditerranée, Marseille). Un phénomène sans précédent. Il y eut, pour commencer une vidéo provocatrice et hautement médiatisée de ce spécialiste, expert internationalement reconnu dans le champ de la lutte contre les maladies infectieuses. Il y faisait état d'une «excellente nouvelle» sur le front de la lutte contre le coronavirus SARS-CoV-2: la chloroquine, un antipaludéen ancien et peu onéreux, aurait apporté des «améliorations spectaculaires» chez des patients infectés. Le Covid-19 «est probablement l'infection respiratoire la plus

facile à traiter», avançait-il alors.

La suite ne devait guère tarder. Le 17 février, Olivier Véran, ministre français de la Santé expliquait lors d'une conférence de presse téléphonique «être en contact au moins trois fois par semaine au téléphone avec Didier Raoult». «Je lui ai demandé de mettre en place un protocole express pour mener son essai clinique. Il a eu l'autorisation en «fast track» en 24 heures, c'est du jamais vu. Nous sommes prêts à conforter les résultats intéressants qu'il semble avoir obtenus» expliquait-il. Mais il ajoutait aussi qu'il était désormais essentiel d'avoir des processus validés de façon totalement indépendante: «Il est absolument fondamental d'asseoir toute décision de politique publique en santé sur des données scientifiques validées, et les processus de validation, on ne peut pas négocier avec».

On apprenait alors que l'étude du Pr Raoult, menée sur vingt-quatre patients atteints du coronavirus aurait permis, six

jours après le début de la prise d'hydroxychloroquine (Plaquenil, Sanofi Aventis), une disparition virale chez dix-huit des personnes traitées. Une étude dont la méthodologie, les conclusions et les extrapolations furent bien vite et vivement critiquées dans le milieu spécialisé. «J'ai pris connaissance des résultats et j'ai donné l'autorisation pour qu'un essai plus vaste par d'autres équipes puisse être initié dans les plus brefs délais sur un plus grand nombre de patients» annonçait toutefois le ministre de la Santé.

Ces précautions ministérielles faisaient suite aux propos tenus peu auparavant par Sibeth Ndiaye, porte-parole du gouvernement français. Elle évoquait des résultats «prometteurs», précisant que les futurs essais cliniques «seront réalisés avec une équipe indépendante du professeur Raoult» tout en soulignant qu'à ce stade il n'existait «pas de preuve scientifique» de l'efficacité de ce médicament dans cette indication

thérapeutique.

Et c'est dans ce contexte que la multinationale pharmaceutique française Sanofi annonçait le même jour être prête à offrir aux autorités françaises « plusieurs millions de doses » du Plaquenil, par ailleurs prescrit dans le traitement au long cours de certaines maladies auto-immunes de type lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde.

On apprit encore que, contrairement à ce qui avait été initialement annoncé l'hydroxychloroquine serait bel et bien intégrée à l'essai clinique européen Discovery² comportant cinq modalités de traitement: soins standards, soins standards plus remdesivir, soins standards plus lopinavir et ritonavir, soins standards plus lopinavir, ritonavir et interféron bêta, soins standards plus hydroxychloroquine. L'attribution des modalités de traitement se ferait de façon randomisée, c'est-à-dire aléatoire, mais patients et médecins sauront quel traitement est utilisé (essai ouvert). L'analyse de l'efficacité et de la sécurité du traitement serait, en urgence, évaluée 15 jours après l'inclusion de chaque patient.

Vint ensuite un avis du Haut Conseil français de la santé publique (HCSP)³ émettant de nouvelles recommandations élaborées « en concertation avec de nombreuses sociétés savantes de façon à dégager le plus large consensus possible ». Des recommandations aussitôt traduites en termes réglementaires par le gouvernement. En pratique, la conduite à tenir est fonction de la « présentation clinique » des patients atteints de Covid-19. Aucun traitement spécifique n'était recommandé pour les cas de Covid-19 qui ne présentent que très peu de symptômes (patients paucisymptomatiques) ou présentant une « infection respiratoire basse non compliquée ». Un suivi médical doit toutefois être mis en œuvre dans ces situations – et ce en sachant qu'« il n'existe actuellement pas de données permettant d'envisager l'utilisation hors protocole de l'hydroxychloroquine en prophylaxie du Covid-19 ».

« Dès lors que l'infection nécessite un recours à l'oxygénothérapie (y compris à bas débit) l'hospitalisation est nécessaire, soulignait le HCSP. En présence de signes de gravité, un traitement peut être envisagé: utilisation dans ce contexte d'une molécule à effet antiviral attendu (association fixe lopinavir ritonavir, voire le remdesivir dans les cas les plus sévères) ou, à défaut, de l'hydroxychloroquine. »

Quelques jours plus tard, l'Agence

nationale française de sécurité du médicament (ANSM) annonçait avoir été « alertée de difficultés d'accès dans les pharmacies en ville aux traitements par Plaquenil – difficultés d'accès pour les malades chroniques à qui ces médicaments sont destinés (lupus et polyarthrite rhumatoïde notamment) ». Et l'ANSM de demander aux pharmaciens d'officine de ne délivrer ce médicament que sur prescription médicale dans leurs indications habituelles, ceci afin de sécuriser leur accès aux patients qui en bénéficient pour leur traitement chronique. Le Plaquenil n'est pas, en France, autorisé dans la prise en charge du Covid-19 en médecine de ville et ce alors que ce médicament fait actuellement l'objet d'une demande massive. Il s'agissait bien de « protéger » les patients qui en ont besoin et d'« éviter les risques de rupture » de leur traitement à cause d'ordonnances « sans aucune justification ».

Dans le même temps, refusant d'attendre les conclusions de l'essai Discovery, le Pr Didier Raoult prenait une décision spectaculaire. Depuis le 23 mars, il prescrit son traitement en s'affranchissant de toutes les règles pharmaceutiques en vigueur. Et ce au nom de l'urgence et de la morale médicale. « Conformément au serment d'Hippocrate que nous avons prêté, nous obéissons à notre devoir de médecin. Nous faisons bénéficier à nos patients de la meilleure prise en charge pour le diagnostic et le traitement d'une maladie. Nous respectons les règles de l'art et les données les plus récemment acquises de

la science médicale » expliquait-il publiquement.

Et il annonçait avoir décidé, pour tous les malades fébriles venant le consulter, de pratiquer les tests pour le diagnostic d'infection à Covid-19. Et pour tous ceux infectés, dont un grand nombre peu symptomatiques ont des lésions pulmonaires au scanner, de proposer au plus tôt de la maladie, dès le diagnostic un traitement spécifique. Il s'agit d'un traitement par l'association hydroxychloroquine (200 mg x 3 par jour pour dix jours) + azithromycine (500 mg le 1^{er} jour puis 250 mg par jour pour cinq jours de plus). Et ce dans le cadre des précautions d'usage de cette association (avec notamment un électrocardiogramme à J0 et J2), mais hors AMM.

« Nous pensons qu'il n'est pas moral que cette association ne soit pas incluse systématiquement dans les essais thérapeutiques concernant le traitement de l'infection à Covid-19 en France » ajoutait-il, rencontrant aussitôt un très large écho comme en témoignait le nombre des personnes se précipitant dès le 23 mars à l'Institut hospitalo-universitaire Méditerranée de Marseille. Dans le même temps des pétitions de soutien étaient lancées tandis que l'affaire prenait de nouvelles dimensions, politiques.

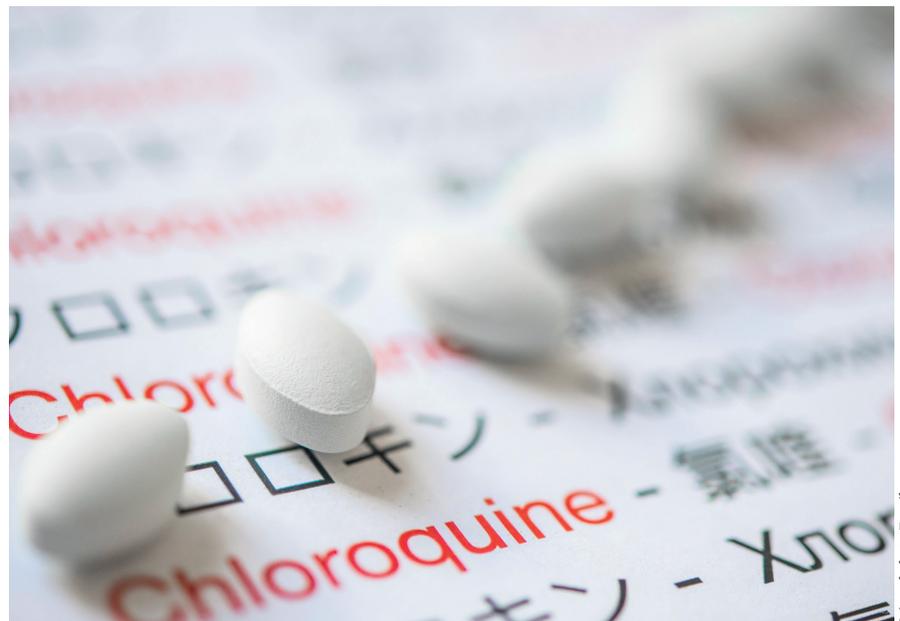
(À suivre)

1 Nau JY. Épidémie de coronavirus et polémique sur la chloroquine. Rev Med Suisse 2020;16:510-1.

2 Lancement d'un essai clinique européen contre le Covid-19. Communiqué de presse de l'Inserm, 22 mars 2020.

3 Coronavirus SARS-CoV-2: recommandations thérapeutiques. Haut Conseil français de la santé publique, 24 mars 2020.

**LA CONDUITE À
TENIR EST
FONCTION DE LA
« PRÉSENTATION
CLINIQUE » DES
PATIENTS
ATTEINTS DE
COVID-19**



MISCELLANÉES CORONAVIRALES, POLITIQUES ET MÉDICAMENTEUSES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Premier décès d'un médecin français du Covid-19

C'est une mort qui, en France, a déjà valeur de symbole. Olivier Véran, ministre français des Solidarités et de la Santé a confirmé, le 22 mars, la mort d'un médecin hospitalier victime du Covid-19. À sa connaissance, il s'agissait du premier cas de ce type. Le ministre, qui s'est « associé à la douleur de la famille », a relevé le « très lourd tribut payé par la grande famille des médecins aujourd'hui ». Il a également « souligné le courage extraordinaire dont font preuve l'ensemble des médecins, des soignants, des pompiers, de toutes les personnes qui permettent de sauver des vies chaque jour ».

La victime était un médecin urgentiste de Compiègne (Oise), l'un des premiers départements à avoir été fortement touchés en France par l'épidémie. L'annonce de sa mort a été faite via les réseaux sociaux par l'un de ses enfants sous l'intitulé « Mon père, ce héros ». Le Dr Jean-Jacques Razafindranazy exerçait au sein du Centre hospitalier de Compiègne et il est décédé au CHU de Lille (Nord). « Mon père s'est sacrifié, a-t-il expliqué. Il était à la retraite et aurait pu arrêter mais il continuait à venir car il voulait toujours aider ses confrères surchargés. Il travaillait parce qu'il aimait ça, c'était sa vie. C'est injuste. Nous sommes tristes et en colère. »

Agé de 68 ans, ce médecin exerçait à Compiègne depuis plusieurs années. Il a été infecté début mars. Son état s'est « rapidement dégradé » ces derniers jours, selon un collègue. « Urgentiste à l'hôpital de Compiègne, il avait pris en

charge les premiers patients atteints du Covid-19 et lui-même a contracté la maladie, a commenté le maire de Compiègne et président du Conseil de surveillance du centre hospitalier. Compiègne perd un grand médecin, un homme respecté et apprécié de son équipe. » Dans cet établissement hospitalier le premier malade infecté par le nouveau coronavirus avait dans un premier temps été soigné comme tous les autres patients, sans mesure de précaution particulière. C'est après plusieurs jours d'hospitalisation que son infection avait été décelée, obligeant la direction à placer en quarantaine plusieurs membres du personnel.

Selon le témoignage de ses enfants, le Dr Razafindranazy revenait de vacances à Madagascar, « en pleine forme » à la fin du mois de février avant de présenter les premiers symptômes « début mars ». « Il est revenu d'une garde très fatigué, se souvient son fils. Il est très vite tombé malade, ne mangeait plus, n'avait plus de goût alors que c'était un bon vivant. Malgré tout, se sachant malade, il a voulu retourner travailler et a vite été mis de côté par ses collègues. »

Au lendemain de l'annonce de ce décès, le Syndicat national français des praticiens hospitaliers anesthésistes-réanimateurs (Snphare) a demandé que l'infection à Covid-19 soit inscrite dans la liste des maladies professionnelles des professionnels de santé. « Nul ne peut affirmer que la contamination dans ce contexte extraprofessionnelle, d'autant qu'aucune mesure de dépistage n'est effectuée sur le personnel soignant, et que notre collègue a été exposé professionnellement dès le début de la crise sanitaire dans l'Oise, souligne ce syndicat. Les établissements hospitaliers

sont responsables de la protection de leurs salariés. La pénurie de masques, toujours présente dans les établissements de santé, impose le contingentement et l'économie au-delà de ce qui est raisonnable. Les solutions hydro-alcooliques manquent aussi. » Pour le Snphare, le précédent de l'épidémie de SRAS (2003) nous rappelle « que le taux de contamination attendu pour les personnels soignants sera très nettement supérieur à celui de la population générale ». « Il le sera d'autant plus que les mesures de protection sont contingentées et que le port de masque FFP2 est aujourd'hui à négocier au cas par cas. Une partie des patients infectés sont asymptomatiques, les personnels soignants ne sont pas confinés, ils sont au contact des patients et sont à leur tour de puissants vecteurs potentiels de l'infection. Si le confinement est indispensable, les professions dérogeant à ce confinement dans l'intérêt de la Nation doivent pouvoir être protégées pour limiter la propagation de l'épidémie, et pour leur propre santé, en ville comme dans les établissements de santé. » C'est pourquoi, ce syndicat demande au Président de la République française « de protéger le personnel soignant durant toute cette crise du coronavirus: confinement total de la population, approvisionnement en masques chirurgicaux et FFP2 suffisant pour une pratique médicale et paramédicale conventionnelle, dépistages systématiques répétés ». Autant de mesures qui, à l'heure où nous écrivons ces lignes, ne sont toujours pas en vigueur.

L'hydroxychloroquine, le président Donald Trump et le Pr Anthony Fauci

Vendredi 20 mars, le point de presse quotidien orchestré à la

Maison Blanche par le Président des États-Unis a donné lieu à un échange hors du commun entre Donald Trump et le Pr Anthony Fauci, éminent spécialiste d'immunologie et pilier de la task force américaine mise en place pour lutter contre l'épidémie de Covid-19. Interrogé sur le recours à l'hydroxychloroquine¹ et son efficacité supposée dans le traitement (voire la prévention) du Covid-19, le directeur de l'Institut national américain des allergies et maladies infectieuses (Niaid) a été catégorique. « Non », a-t-il déclaré, les essais connus ne sont pas probants et des recherches sont encore nécessaires.

C'était là un démenti catégorique aux espoirs évoqués la veille par le président américain, qui s'était dit optimiste sur l'approbation rapide par la Food and Drug Administration de cette molécule et sa mise à disposition pour les malades du coronavirus. La FDA avait d'ailleurs immédiatement appelé à la prudence. Reprenant la parole après le Pr Fauci, Donald Trump a ajouté à la confusion en déclarant à propos de ce supposé « remède miracle »: « Peut-être qu'il existe, peut-être que non. Ça peut marcher ou pas, mais je le sens bien. Qu'est-ce qu'on a à perdre? ». Apparemment soucieux d'avoir le dernier mot, sans toutefois croiser le fer avec le scientifique aux compétences mondialement reconnues, il a affirmé: « Je suis un gars malin. »

« Face au "gars malin", le Pr Fauci marche sur une corde raide, observe *Le Monde*.² Depuis une quinzaine de jours, le chercheur, âgé de 79 ans, est en première ligne dans les médias pour répondre avec clarté et rigueur aux multiples questions soulevées par la pandémie et sa gestion controversée par l'administration Trump. Sa courte silhouette, son accent de Brooklyn et son discours sans détour se sont imposés au pupitre lors des briefings quotidiens, où cet ex-maratho-

nien affûté est l'un des intervenants les plus sollicités. Depuis le début de la crise sanitaire, sur un ton toujours affable et calme, il ne cache rien de la gravité de la situation aux Américains. Avec pédagogie mais sans alarmisme. Son expérience de plus de trente ans à la tête du Niaid, où il a eu à traiter les épidémies de sida, de SARS ou d'Ebola, lui confère une autorité et une liberté de ton

peu égalée.»

Le Pr Fauci a été le premier à reconnaître devant le Congrès que l'organisation des tests de dépistage avait été «un échec» aux États-Unis. «Il a aussi, ajoute *Le Monde*, depuis plusieurs semaines prévenu, dans un geste de la main devenu iconique, que pour «aplatir la courbe» du nombre de cas, des mesures drastiques de dépistage et de confinement sont néces-

saires. C'est lui, enfin, qui assure que «le pire est à venir», quand M. Trump, jusqu'à ces derniers jours, claironnait que le virus allait «disparaître» (le 27 février) et que «face à ce virus très contagieux la situation [était] sous contrôle» (le 15 mars).»

Le 20 mars, malgré le camouflet infligé aux annonces prématurées du président, le Pr Fauci s'est, une nouvelle fois, efforcé

de conserver un ton conciliant quant aux vertus de l'hydroxy-chloroquine. «Le président est optimiste, oui, et peut-être cela marchera.»

1 Nau JY. Épidémie de coronavirus et polémique sur la chloroquine. *Rev Med Suisse* 2020;16:510-1.

2 Le Bars S. Face à Donald Trump, le docteur Anthony Fauci, la voix de la raison. *Le Monde* du 21 mars

REVUE DE PRESSE

À chaque canton sa stratégie de dépistage

Quand viendra le moment d'alléger les mesures de confinement, il faudra tester le plus de gens possibles pour repérer et isoler au plus vite les nouveaux foyers de contamination. Si la pratique a déjà évolué, elle diffère d'un canton à l'autre. Les possibilités pour les dépistages du coronavirus se multiplient en Suisse. En effet, le nombre de tests disponibles a augmenté ces derniers jours et la situation semble se détendre dans les cantons.

À Genève, les autorités ont décidé de tester toutes les personnes symptomatiques qui disposent d'une prescription de leur médecin.

Auparavant, seules les catégories dites «à risque» pouvaient en bénéficier.

«Voir sur un bout de papier ou un sms que vous êtes positifs, cela incite les gens à respecter l'isolement (...) et puis la deuxième chose importante, c'est que cela permet de suivre les patients identifiés et de s'assurer que ceux dont l'état se dégrade soient pris en charge le plus rapidement possible par le système de santé», explique Jacques-André Romand, médecin cantonal genevois.

Pourtant, les dispositifs continuent à varier d'un canton à l'autre. En Valais et à Fribourg, on ouvre aussi désormais la porte à davantage de dépistages, en fonction de la disponibilité des tests.

Dans le Jura et à Neuchâtel par contre, on s'en tient aux recommandations de la Confédération, et l'on continue à ne tester que les personnes à risque et le personnel

soignant.

Une logique similaire est appliquée dans le canton de Vaud, avec toutefois un choix laissé au médecin traitant. Pour Karim Boubaker, médecin cantonal vaudois, augmenter le nombre de tests n'est pas une nécessité: «Effectuer des tests et établir en même temps une évaluation clinique, cela demande du personnel de santé et on en a besoin dans les hôpitaux et les institutions. Entre avoir ces chiffres et soigner des gens, on préfère soigner des gens.»

Céline Brichet

RTS info 5 avril 2020

Pressions croissantes pour relancer l'économie

Les pressions pour relancer la machine économique en Suisse se font de plus en plus pressantes sur le Conseil fédéral. L'UDC, le PLR et les milieux économiques plaident pour la réouverture des commerces et des entreprises après le 19 avril. Les syndicats et les Verts réclament au moins une

stratégie de sortie, tandis que le PS met en garde contre la tentation d'une reprise rapide.

Isolement des personnes contaminées, port du masque, contrôles stricts aux entrées: l'UDC a demandé au Conseil fédéral il y a quelques jours de modifier sa stratégie de lutte contre le coronavirus dès la mi-avril. Sinon, les dommages pour l'économie seront difficiles à réparer. Reste à trouver un terrain d'entente. (...)

Les syndicats travaillent avec les employeurs sur une solution depuis des jours. Le Conseil fédéral a reçu plusieurs propositions. Mercredi prochain, il devrait décider «s'il veut suivre le chemin avec nous». Pierre-Yves Maillard et le président de l'Union patronale suisse Valentin Vogt étaient apparemment proches d'une solution mercredi dernier, mais le Seco aurait opposé son veto. «Cette décision appartient uniquement au Conseil fédéral», a déclaré Valentin Vogt sur les ondes de la radio alémanique SRF. L'économie doit simplement bien s'y préparer. L'Union patronale suisse travaille à une stratégie de sortie: un «plan cohérent» sera prêt d'ici une

semaine. Le redémarrage n'est pas une question de santé ou d'économie, mais de santé et d'économie. «Personne ne veut une deuxième vague d'infection».

Si le Conseil fédéral assouplissait les mesures le 19 avril, cela alimenterait de faux espoirs. «Les politiciens ne devraient pas commencer à jouer aux épidémiologistes amateurs», a déclaré le président du PS, Christian Levrat.

Les discussions sur la fin des mesures d'urgence prêtent à confusion au mieux, et sont dangereuses au pire, pour le conseiller national Roger Nordmann. Une deuxième vague de contagion serait un désastre. Pour la présidente des Verts Regula Rytz, les professionnels de la santé doivent donner le rythme. S'ils trouvent raisonnable de commencer à assouplir les règles dès le 19 avril, cela serait réjouissant. Sinon, «nous devons tenir plus longtemps». Pour la Bernoise cependant, il est «grand temps» pour le Conseil fédéral de proposer des scénarios de sortie du semi-confinement.

La Tribune de Genève du 5 avril 2020

DES ÉQUILIBRES

Traumatismes à tous les âges de la vie: impact sur le psychisme et prises en charge

14 et 18 septembre 2020

Auditoire César Roux,
CHUV – Lausanne

Congrès organisé à l'occasion
des 10 ans des Burdeson en
collaboration avec l'UNP, le PGE,
le SUPAA et le SUPEA

<https://www.chuv.ch/fr/fiches-pay/centre-de-consultation-les-burdeson/>

Le remède et le mal

Déconfinement, voilà le mot à la mode. Alors que les soignants restent au front, prennent des risques, s'inquiètent, que des milliers de personnes souffrent et s'angoissent, la majorité des bien-portants qui ne voient rien de cela commence à donner de la voix. Ici et là, mais de plus en plus ouvertement, des politiciens évoquent une sortie du confinement. On entend la petite musique de la droite dure, qui n'a jamais vraiment cru à la gravité du virus. De leur côté, les financiers et promoteurs de l'économie demandent un changement (en gros: moins de santé, plus de business). Leur justification est généralement une resucée de celle du génie permanent américain: «éviter que le remède soit pire que le mal». Il faut être attentif, c'est vrai, aux effets secondaires, sanitaires et sociaux, des mesures prises. Mais la métaphore du «remède» et du «mal» suppose qu'on s'accorde sur deux questions. Quel est l'organisme à soigner? Comment définir sa santé? Si la réalité ultime des existences est économique, alors oui, peut-être (et encore) le remède actuel est-il pire que le mal. Seulement voilà: une civilisation ne se résume pas à l'économie, même si la nôtre s'est placée sous sa domination. Abandonner les malades, les vieux, les vulnérables, au hasard de la chance et du destin, c'est refuser ce qui constitue l'humain et ce qui a façonné son histoire et son esprit: la volonté d'agir, d'utiliser le savoir scientifique et l'action collective en faveur de ceux qui souffrent. C'est choisir une fatalité humainement et scientifiquement régressive. On nous dit que la profonde récession à venir risque d'entraîner une catastrophe plus grave et mortelle que le virus lui-même. Mais là encore, quel fatalisme! Car, c'est évident, la situation nous oblige à changer complètement le système économique, dans l'urgence, avec davantage encore de radicalité et de détermination que ce qu'a fait le système de santé en quelques semaines. La désorganisation liée au Covid devra être compensée, et de nouvelles modalités d'échange de biens mises en place. Mais les richesses du monde n'auront pas disparu. À condition d'avoir le courage et le culot de changer complètement le modèle de leur distribution, le désastre futur touchant avant tout les plus vulnérables n'a rien d'inévitable. Pour le prévenir, nous pouvons et devons agir. Au plan sanitaire, d'abord, bien sûr. Mais aussi au plan de ce que sera, ou doit devenir, une économie qui n'abandonne personne hors du monde «commun», du vivre ensemble, de

l'existence, de la décence et du sens partagés. Ce qui suppose d'innover résolument.

Soyons francs, cependant: c'est aussi une part croissante de la population qui aimerait sortir du mal associé au remède. Il faut dire que le confinement crée un sentiment étrangement inhumain. Sa logique relève d'un prodigieux paradoxe: pour protéger ceux que l'on aime, mais aussi la communauté, nous devons les fuir, les tenir, et nous tenir, à distance. S'en montrer proche exige de s'en distancer. Difficile d'imaginer pire violence symbolique pour les animaux sociaux que nous sommes, ayant construit leurs rites et valeurs autour de la proximité. N'empêche: pour le moment, le confinement reste nécessaire, et plus que jamais, rappelle la science. À en sortir trop tôt, nous prendrions le risque d'une nouvelle vague épidémique et donc de nouveaux désordres. Avant le rêve, avant l'urgence ou le besoin de sortie, il y a l'exigence d'accepter la réalité.

En réalité, plutôt qu'évoquer une sortie du confinement, mieux vaut avancer avec prudence vers un déconfinement intelligent. Plusieurs pistes, pour cela. Les tests, d'abord. Après avoir beaucoup traîné – et peu écouté les épidémiologistes, unanimes sur le sujet – le pays a enfin compris leur importance. L'approvisionnement en tests PCR et leur utilisation s'améliorent. Ils vont permettre un traitement et un confinement stratifiés, comme le propose Harvey Fineberg dans un édito du *New England*. Sur un autre plan, celui de la détection post-maladie, la disponibilité des tests sérologiques augmente. Grâce à eux, on s'apprête à y voir plus clair concernant le pourcentage d'immunité de la population. En même temps, le testing entre dans une période d'expansion peu contrôlée. Quantité d'entreprises s'apprentent à mettre leurs propres tests sérologiques sur le marché, la plupart sous forme de kits vendus sur internet ou en pharmacie. Leur fiabilité reste mal évaluée. Mais le mouvement consommateur va prendre de l'ampleur, quelle que soit l'attitude officielle des pays. Chacun saura (de manière plus ou moins fiable) s'il est immunisé/protégé. Et donc pourra – voudra au moins – se déconfiner. Autre piste, une des plus intéressantes et crédibles: celle d'organiser un tracking par smartphone, qui a fait le succès de Singapour. Mais avec une App où les données soient moins susceptibles de dériver contrôlante. Enfin, en parallèle à tout cela – apportant des promesses d'allègement des contraintes, et peut-être de déconfinement – il y a la recherche inlassable, dans tous les pays, de vaccins, de nouveaux traitements et de stratégies thérapeutiques. Et leur évaluation, en fast track mais rigoureuse. Y compris celle

portant sur le contenu de l'envahissante mousse issue du savant de Marseille.

Mais venons-en au cœur de la question. Sur un plan au moins, les partisans du remède pire que le mal ont raison: si le but est de revenir le plus vite possible à la vie d'avant, sans changements, alors oui: faisons la fête, réouvrons les portes, laissons mourir les malades. Car de toute façon cet état d'avant nous mènera rapidement vers l'aggravation d'une crise déjà amorcée, avec des feux de forêt, des inondations, des canicules, et des pandémies qui se rapprochent, et bientôt des famines, de gigantesques déplacements de population et un désordre civilisationnel croissant. Si la santé globale est vue comme un simple retour à la vie (et l'économie) préexistante, alors la durée de survie dans cet état sera courte. La science – avec un degré de preuve encore plus élevé et mieux documenté que celui éclairant l'épidémie – en dresse des courbes terrifiantes. Pourquoi la croire ici et non là? Au moins les créationnistes, climatosceptiques et covido-négationnistes sont-ils plus cohérents que la cohorte des confinés qui obéissent aux injonctions concernant la pandémie mais refusent le reste du savoir. L'enjeu du remède à la crise porte donc bien au-delà de l'économie. Il est de prendre la survie collective au sérieux. Quand elle considère l'environnement, le climat, la pollution et l'épuisement des ressources, la science prévoit un pic non pas suivi d'une décrue, mais de catastrophes. Elle nous commande une chose bien plus radicale, mais aussi plus riche en potentialités humaines, que le confinement: de changer de vie, de laisser tomber la folie consummatrice, la stupidité du chacun pour soi et l'obsession du toujours plus.

Le problème ne vient pas seulement de la domination de l'économie sur le monde, mais de nos mentalités qui ont fini par intégrer sa logique et ses valeurs. Incapables de définir un dedans et un dehors par rapport à elle, nous sommes comme paralysés, victimes d'une forme avancée de servitude volontaire, pour reprendre la formule de La Boétie. La hantise de la santé financière du monde nous a fait perdre de vue l'horizon humain. Le moment est venu de renouveler notre imaginaire, de libérer nos aspirations, d'expérimenter d'autres manières de désirer et de vivre. Le véritable remède au mal, c'est de déconfiner, c'est vrai. Mais les esprits, c'est-à-dire le futur.

Bertrand Kiefer

Collection

« J'ai envie de comprendre... »

À destination des patients

Par des journalistes scientifiques,
en collaboration avec des médecins suisses romands

Information santé
grand public



En retournant ce coupon à

Planète Santé, Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

je commande au prix de CHF 16.- / 14 € par exemplaire :
(frais de port 3.-, offerts dès 30.-; étranger 5 €)

-
-
-

Abonnement : 10.- l'exemplaire (informations: commandes@medhyg.ch)

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail: livres@medhyg.ch
Internet: boutique.revmed.ch / Tél. : +41 22 702 93 11 / Fax: 022 702 93 55

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

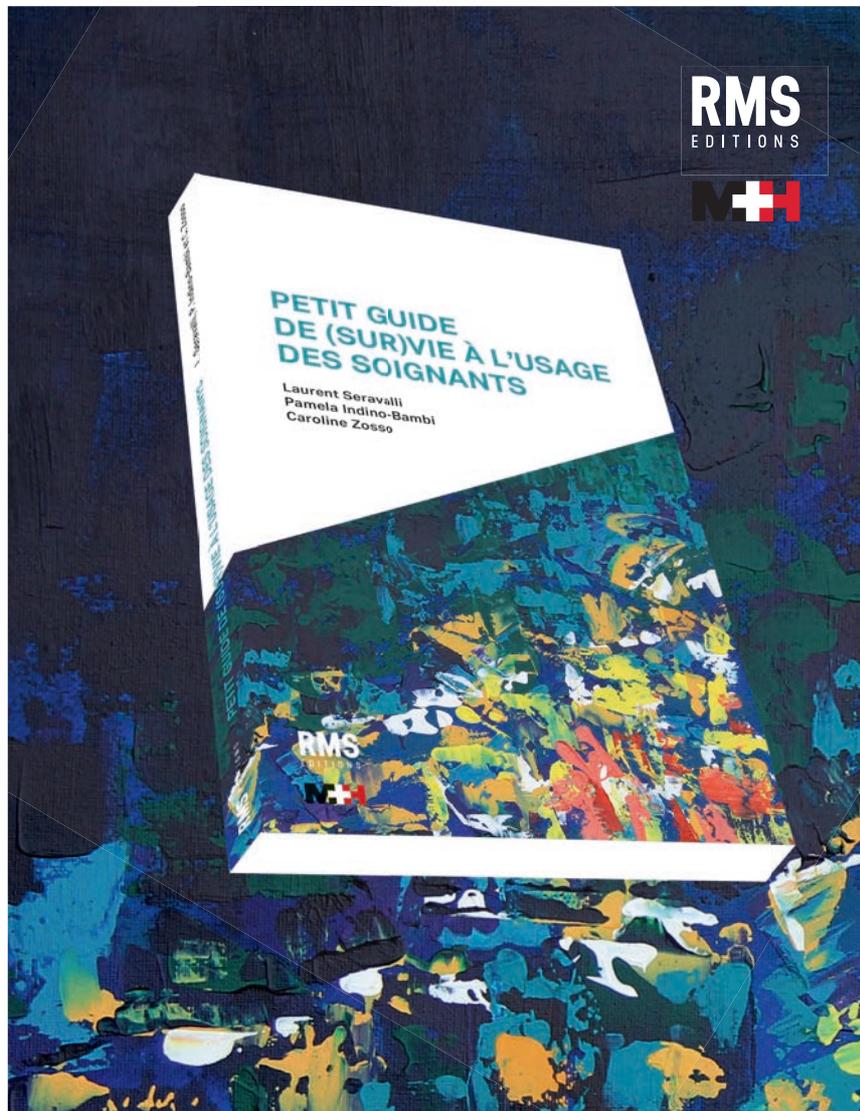
Signature _____

PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS

Un soignant sur dix lira ce livre... bientôt les neuf autres risquent de le consulter

**Laurent Seravalli,
Pamela Indino-Bambi,
Caroline Zosso**

132 pages
Format: 11.5 x 18 cm
18 CHF, 16 €
ISBN: 9782880494612
© 2020



RMS
EDITIONS



PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS

Laurent Seravalli, Pamela Indino-Bambi, Caroline Zosso

Vous ne savez plus comment conjuguer vie familiale et activité professionnelle ?

Vous adorez votre métier... mais détestez votre travail ?

Vous présentez un épuisement psychique majeur après seulement quelques mois de travail dans un nouveau service ?

Dans un ouvrage unique, trois soignants-auteurs du mettent en commun les fruits de leurs formations, de leurs compétences et de leurs expériences afin de vous aider à garder ou à retrouver votre cap au sein du relief accidenté du système de santé dans lequel vous évoluez. Que vous soyez à la recherche de réponses à vos questions afin de poursuivre votre route dans les meilleures conditions possibles, ou que vous vous sentiez perdu.e au milieu de votre itinéraire de vie, ce livre ne répondra pas seulement à vos attentes: il changera votre compréhension de vous-même et du monde qui vous entoure.

COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS**

CHF 18.-/16 €

Frais de port offerts pour la Suisse.

Autres pays: 5 €

En ligne: boutique.revmed.ch

e-mail: livres@medhyg.ch

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

ou retourner ce coupon à :

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

Timbre/Nom et adresse

.....

.....

Date et signature

Je désire une facture

Je règle par carte bancaire: Visa Eurocard/Mastercard

Carte N°

Date d'expiration: