

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

25 mars 2020

687

NUTRITION-OBÉSITÉ

L'OBÉSITÉ: UNE DOUBLE MALADIE

Obésité: manger moins et bouger plus

Importance de l'activité physique lors
de maladies métaboliques

Traitement du diabète de type 2
et chirurgie métabolique

Nouveautés dans la stéatose non
alcoolique du foie

Hypophosphatémie et perfusion de fer

Collaboration avec des patients
partenaires: une évidence?

Céphalées de tension: approche
myofaciale

Volume 16, 569-612
ISSN 1660-9379

M.H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



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:

ÉDITORIAL

- 571 L'obésité: une double maladie.
A. Golay et L. Favre

NUTRITION-OBÉSITÉ

- 573 Obésité: manger moins et bouger plus?
Pas si simple. *J. C. Correia, F. Somers,
A. Golay et Z. Pataky*
- 578 Activité physique: une thérapie trop peu
utilisée dans la prise en charge des maladies
métaboliques. *F. Pralong et B. Gojanovic*
- 582 Traitement du diabète de type 2 avant,
pendant et après la chirurgie métabolique.
*C. Camponovo, A. Wojtuszczyk, P. Gilet
et L. Favre*
- 586 Nouveautés dans la stéatose non alcoolique
du foie (NAFLD). *M. Barigou, L. Favre,
M. Fraga et F. Artru*
- 592 Hypophosphatémie après perfusion de fer:
pouvons-nous encore l'ignorer? *S. Scardia,
O. Bonny et L. Favre*
- 596 Entrer en collaboration avec des patients
partenaires: une évidence? *F. Somers,
A. Lasserre Mouttet, C. Joly S. Touveneau,
Z. Pataky et A. Golay*
- 572 Résumés des articles
- 599 QCM d'autoévaluation

DOULEUR

- 600 Approche myofaciale dans la prise en charge
des céphalées de tension: ce qui dit la science.
*M. Panzeri, P. Ryvlin, P. Staeger, R. Gautschi
et V. Amstutz*

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

- 606 Covid-19: essai clinique européen; éthique
pharmaceutique. *J.-Y. Nau*

POINT DE VUE

- 608 Réécrire notre génome? Réponses de
l'Allemagne, du Royaume-Uni et de la France.
J.-Y. Nau

EN MARGE

- 610 Miscellanées virales, littéraires, sexuelles
et vaccinales. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

- 607 **Carte blanche.** Survivre à un projet
infanticide. *M. Gennart*
- 608 **Lu pour vous.** Et si les maladies non
transmissibles étaient en réalité
contagieuses? *É. Dory*

POLITIQUE DE SANTÉ

- 611 Genève: le nombre de décès double en deux
jours
- 611 Vaste essai clinique pour quatre traitements
contre Covid-19

BLOC-NOTES

- 612 Maintenant et après. *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 Cassejlyn,

Michael Balavoine et Stéphany 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

Vaccinations

Le mythe du refus

Laurence Monnais

Collection Médecine Société

dirigée par Vincent Barras (IHM-CHUV)

À l'heure d'une mondialisation accélérée, on observerait une recrudescence des maladies infectieuses, mélange détonnant de pathogènes émergents et anciens. Médias, experts en santé publique et parents attribuent régulièrement cette résurgence à une hausse des refus de la vaccination. Qu'en est-il vraiment ?

Dans cette enquête d'une rigueur exemplaire, Laurence Monnais questionne le lien de causalité directe entre le rejet des vaccins et le retour de certaines maladies, mettant en relief la complexité des facteurs déterminants dans la réapparition de l'infection virale.

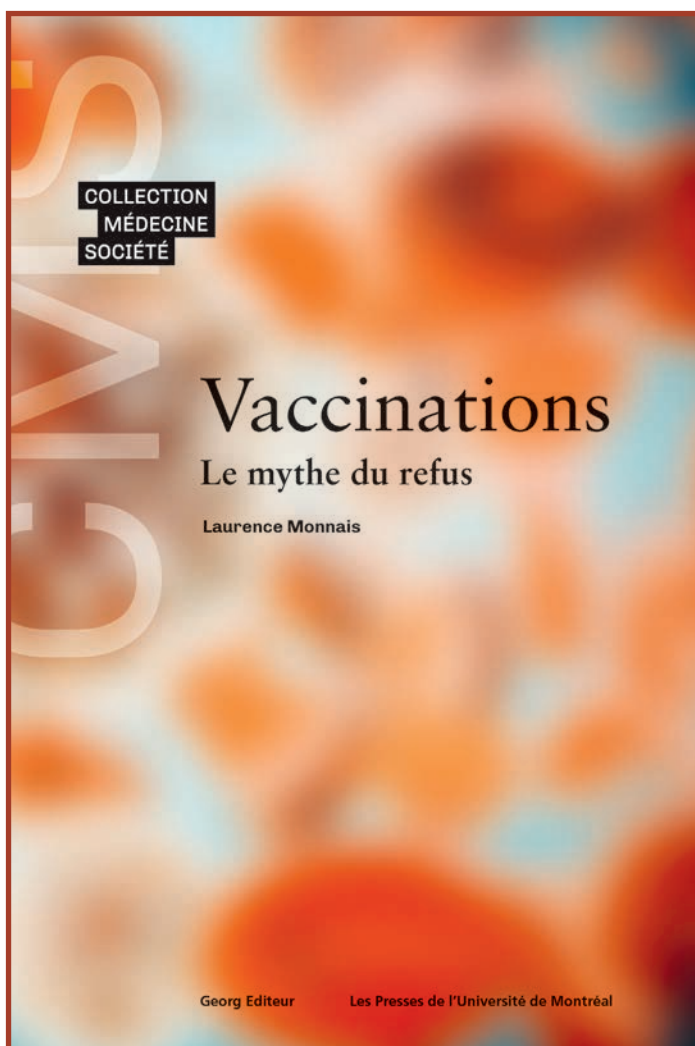
Partant d'une autopsie minutieuse de la dernière grande épidémie de rougeole qui a touché le Québec il y a tout juste trente ans, elle dissèque et démystifie les comportements contemporains entourant la vaccination souligne l'importance d'une démarche historique pour comprendre, dans leur ensemble, les façons individuelles et collectives de préserver sa santé et celle des autres.

Membre de la Société royale du Canada, Laurence Monnais est professeure titulaire au département d'histoire et directrice du Centre d'études asiatiques (CETASE) de l'Université de Montréal.

288 pages
15 x 23 cm
ISBN 9782825711453
25 CHF

georg
Editeur

M.H



COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **Vaccinations - Le mythe du refus**

CHF 25.-

Frais de port offerts pour la Suisse dès CHF 30 d'achat.
Autres pays : 5 €

En ligne : georg.ch
e-mail : livres@medhyg.ch
tél : +41 22 702 93 11, **fax :** +41 22 702 93 55
ou retourner ce coupon à :
Georg éditeur | Médecine & Hygiène
CP 475 | 1225 Chêne-Bourg

Vous trouverez également cet ouvrage chez votre libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....
.....

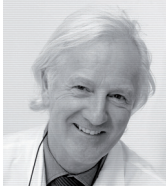
Date et signature

Je désire une facture

Je règle par carte bancaire: Visa Eurocard/Mastercard

Carte N°

Date d'expiration:



Articles publiés
sous la direction de

ALAIN GOLAY

Service
d'endocrinologie,
diabétologie,
nutrition et
éducation
thérapeutique
du patient

Département
de médecine
HUG, Genève

LUCIE FAVRE

Responsable de
la consultation de
prévention et
traitement
de l'obésité

Service
d'endocrinologie,
diabétologie
et métabolisme
CHUV, Lausanne

L'obésité: une double maladie

Pr ALAIN GOLAY et Dr LUCIE FAVRE

Il est très difficile d'admettre que l'obésité est une maladie. Admettre qu'elle est double l'est davantage.

Tout d'abord, 90% des patients souffrant d'obésité ont une maladie métabolique: diabète, hypertension limite supérieure ou résistance à l'insuline. Ceci pousse à la conclusion que seulement 10% des patients obèses sont métaboliquement normaux. Ils souffrent, en plus de troubles du comportement alimentaire, de dépression et d'anxiété. Parmi eux, nous dénombrons 30% d'addiction à l'alimentation. Nous parlons de «nourriture émotionnelle». Chaque émotion, telle que la colère, la frustration et la tristesse, par exemple, entraîne des compulsions alimentaires. L'addiction à l'alimentation utilise les mêmes circuits du système de récompense que l'alcool ou la cocaïne.

L'addiction à l'alimentation se traduit en clinique par le phénomène de yo-yo. Plus ce dernier est important, plus le diagnostic d'addiction alimentaire doit être fortement suspecté. En clinique, un patient qui vous affirme qu'il «ne mange rien» et qu'il «grosit» est probablement un signe en faveur d'un trouble du comportement alimentaire.

Sur le plan du traitement conservateur, un travail conséquent doit s'effectuer pour améliorer les troubles du comportement alimentaire. Autrement, une reprise de poids se reproduira après chaque régime.

Aujourd'hui, nous disposons de nouvelles molécules pour le traitement de l'obésité: les

agonistes des récepteurs du GLP-1, qui agissent notamment au niveau de l'hypothalamus, augmentant la sensation de rassasiement et diminuant celle de la faim. Des études ont montré que ces traitements permettaient de réduire l'activation de régions cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense. Les résultats sont très intéressants et se rapprochent même parfois de ceux de la

chirurgie bariatrique. En effet, les dernières études, avec des posologies quadruplées de GLP-1, montrent des pertes de poids pouvant aller jusqu'à 18%. Nous manquons de données sur l'efficacité à long terme de ces molécules pour stabiliser le poids, mais ces nouveautés sont encourageantes. La chirurgie bariatrique, de son côté, devient de

plus en plus performante, particulièrement lorsque les patients sont bien préparés par une équipe multidisciplinaire. Les aspects psychologiques et les troubles du comportement alimentaire doivent être abordés avant l'opération du bypass. Les résultats de perte de poids après l'intervention sont nettement supérieurs (30%) lorsque les patients sont préparés sur les plans psychologique et comportemental.

L'obésité est ainsi une double maladie, métabolique et psychologique, qui se manifeste fréquemment par des troubles du comportement alimentaire et une addiction à la nourriture. Une meilleure compréhension du dérèglement hormonal impliqué permettra de traiter en même temps ces deux maladies.

**LES RÉSULTATS
SONT TRÈS
INTÉRESSANTS ET
SE RAPPROCHENT
MÊME PARFOIS
DE CEUX DE
LA CHIRURGIE
BARIATRIQUE**

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 592-5

Hypophosphatémie après perfusion de fer: pouvons-nous encore l'ignorer?

S. Scardia, O. Bonny et L. Favre

La survenue d'une hypophosphatémie après une perfusion de fer est connue de longue date mais n'a que depuis peu suscité des inquiétudes cliniques. L'élucidation des mécanismes physiologiques à l'origine de cet effet indésirable, impliquant le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), et les rapports de cas toujours plus nombreux quant aux conséquences potentiellement graves sur le métabolisme osseux ont récemment soulevé des préoccupations probablement justifiées. Dans cet article, nous résumons les mécanismes de régulation du phosphate et la manière dont le fer par voie intraveineuse peut induire un déficit en phosphate, ainsi que les précautions et traitements à mettre en œuvre pour le prévenir.

Rev Med Suisse 2020; 16: 582-5

Traitement du diabète de type 2 avant, pendant et après la chirurgie métabolique

C. Camponovo, A. Wojtuszczyzn, P. Gilet et L. Favre

La chirurgie métabolique prend une place toujours plus importante dans l'offre de traitement des patients obèses et diabétiques. Son impact est radical sur l'équilibre glycémique post-opératoire immédiat et une adaptation rapide des traitements antidiabétiques est nécessaire. Au fil du temps, une récurrence du diabète peut être observée et le choix des traitements à réintroduire doit tenir compte de l'intervention chirurgicale effectuée. En discutant les options pharmacologiques durant les périodes préopératoire, périopératoire et post-opératoire, cet article propose une revue de la littérature sur un sujet pour lequel peu de directives sont actuellement proposées.

Rev Med Suisse 2020; 16: 596-8

Entrer en collaboration avec des patients partenaires: une évidence?

F. Somers, A. Lasserre Mouttet, C. Joly S. Touveneau, Z. Pataky et A. Golay

Le contexte sociétal, politique et institutionnel est aujourd'hui favorable à la mise en place d'un partenariat entre patients et soignants. Malgré des bénéfices tangibles, la perception d'une ambivalence des partenaires renforce l'importance de la construction de cette collaboration. Cet article décrit cette démarche collaborative, née dans le contexte de la transformation d'un programme éducatif de préparation à la chirurgie bariatrique. Dans la stratégie d'implémentation, l'exploration contextuelle des besoins des partenaires constitue l'étape fondatrice. Elle met en lumière un besoin de sécurisation des soignants quant à des enjeux de pouvoir, et questionne sur les compétences requises des patients partenaires. La définition du modèle de partenariat par les partenaires apporte des réponses.

Rev Med Suisse 2020; 16: 586-91

Nouveautés dans la stéatose non alcoolique du foie (NAFLD)

M. Barigou, L. Favre, M. Fraga et F. Artru

La maladie stéatosique non alcoolique du foie (NAFLD) est l'une des atteintes hépatiques les plus prévalentes dans le monde avec une épidémiologie corrélée à celles de l'obésité et du syndrome métabolique. La dernière décennie a connu des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie en mettant en lien des facteurs environnementaux, génétiques et microbiotiques, ainsi que dans la terminologie de la maladie, ses classifications et ses moyens diagnostiques et thérapeutiques. Le but de cet article est de résumer les avancées récentes dans le domaine de la NAFLD, sur le point de devenir la première cause de cirrhose et de transplantation hépatique dans le monde.

Rev Med Suisse 2020; 16: 573-7

Obésité: manger moins et bouger plus? Pas si simple

J. C. Correia, F. Somers, A. Golay et Z. Pataky

L'obésité est une maladie chronique dont le traitement est complexe. L'instauration d'un équilibre alimentaire et d'une activité physique régulière n'est pas toujours simple, surtout à long terme. Les facteurs favorisant la prise de poids sont multifactoriels (biologiques et psychologiques), limitant souvent l'efficacité des approches hygiéno-diététiques. La pharmacologie nous offre une autre piste thérapeutique avec de nouvelles molécules efficaces pour perdre du poids. La chirurgie bariatrique est efficace, mais elle n'est pas sans risques, surtout si les patients n'ont pas eu une préparation adéquate. Ces traitements doivent toujours être proposés en complément de modifications d'hygiène de vie. Cet article résume les différents traitements de l'obésité et souligne l'importance de la prise en charge multidisciplinaire et de l'éducation thérapeutique du patient.

Rev Med Suisse 2020; 16: 578-81

Activité physique: une thérapie trop peu utilisée dans la prise en charge des maladies métaboliques

F. Pralong et B. Gojanovic

Il est bien démontré que l'activité physique (AP) peut participer à l'amélioration du contrôle de maladies telles que le diabète ou l'hyperlipidémie. La reprise d'une AP régulière et fréquente fait également partie des mesures reconnues utiles dans la gestion de l'excès de poids. Il est dès lors étonnant que la prescription d'AP dans le cadre du traitement de ces maladies soit peu enseignée et sa prise en charge très mal remboursée. Cet article fait le point sur les connaissances dans le domaine, et la manière de les appliquer cliniquement.

Obésité: manger moins et bouger plus? Pas si simple

Drs JORGE C. CORREIA^{a,b}, FLORENCE SOMERS^a, Prs ALAIN GOLAY^a et ZOLTAN PATAKY^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 573-7

L'obésité est une maladie chronique dont le traitement est complexe. L'instauration d'un équilibre alimentaire et d'une activité physique régulière n'est pas toujours simple, surtout à long terme. Les facteurs favorisant la prise de poids sont multifactoriels (biologiques et psychologiques), limitant souvent l'efficacité des approches hygiéno-diététiques. La pharmacologie nous offre une autre piste thérapeutique avec de nouvelles molécules efficaces pour perdre du poids. La chirurgie bariatrique est efficace, mais elle n'est pas sans risques, surtout si les patients n'ont pas eu une préparation adéquate. Ces traitements doivent toujours être proposés en complément de modifications d'hygiène de vie. Cet article résume les différents traitements de l'obésité et souligne l'importance de la prise en charge multidisciplinaire et de l'éducation thérapeutique du patient.

Obesity: eat less and move more? Not so easy

Obesity is a chronic disease that requires a complex treatment. Establishing a balanced diet and regular physical activity is not always simple, especially in the long term. There are multiple factors (biological and psychological) favoring weight gain, often limiting the effectiveness of lifestyle approaches. Pharmacology offers us another therapeutic option with new molecules effective for weight loss. Bariatric surgery is also effective, but it is not without risks, especially if the patients have not been adequately prepared for this procedure. Furthermore, these approaches should always be proposed as complementary to lifestyle changes. This article summarizes the different treatments for obesity and highlights the importance of a multidisciplinary management and proper patient education.

INTRODUCTION

La prévalence du surpoids (préobésité, IMC de 25 à 30 kg/m²) et d'obésité (IMC > 30 kg/m²) ne cesse d'augmenter, malgré une prise de conscience progressive de la population des effets néfastes de cette maladie. Depuis les années 1970, de nombreuses études ont démontré que l'excès pondéral s'accompagne d'un risque augmenté de maladies métaboliques, cardiovasculaires, ostéoarticulaires, oncologiques, et d'une plus grande mortalité globale.¹ Il est bien connu qu'une perte de poids peut avoir un impact favorable sur la santé, et ceci même si elle est modeste. En effet, déjà avec une perte de

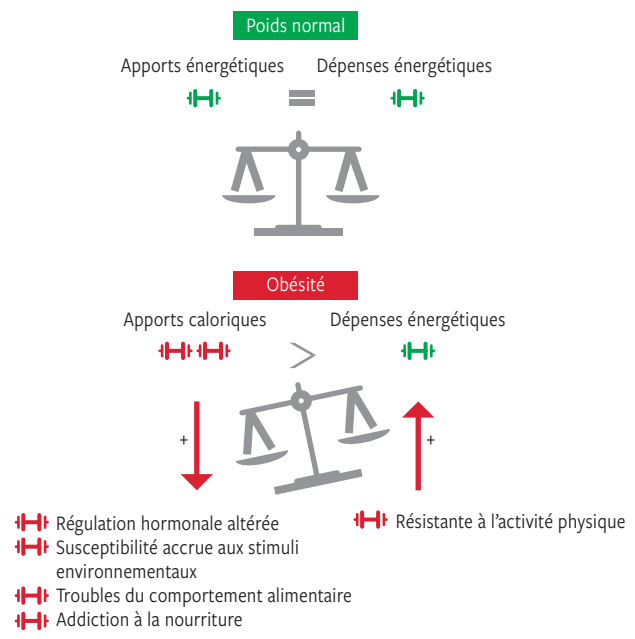
5 à 10% du poids corporel, on observe des améliorations cardiométaboliques. Une perte de poids plus importante (10 à 15%) est accompagnée d'autres bénéfices médicaux tels que l'amélioration du syndrome des apnées du sommeil, de la stéatose hépatique non alcoolique et une diminution de la mortalité.²

Dans cet article, nous allons passer en revue quelques facteurs explicatifs menant à la prise pondérale et les différentes approches thérapeutiques.

L'OBÉSITÉ: UN BILAN ÉNERGÉTIQUE POSITIF?

La variation du poids corporel est souvent expliquée par ce qu'on appelle la balance énergétique, soit l'interaction entre l'apport énergétique d'une part et la dépense énergétique de l'autre. De façon simplifiée, l'excès de poids serait le résultat d'un bilan énergétique positif (plus d'apports que de dépenses). Pour perdre du poids, il suffirait de limiter les apports (manger moins) et/ou d'augmenter les dépenses (bouger plus). Mais comme nous allons le décrire ci-après, la réponse n'est pas si simple. Plusieurs éléments de cet équilibre énergétique peuvent être altérés pour «faire pencher la balance» vers l'excès de poids (figure 1).

FIG 1 Balance énergétique et facteurs contributifs à l'obésité



^a Unité d'éducation thérapeutique du patient, Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et d'éducation thérapeutique du patient, Centre collaborateur de l'OMS, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^b Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Barts & the London School of Medicine, Queen Mary University of London, London, UK
zoltan.pataky@hcuge.ch | jorgecesar.correia@hcuge.ch
florence.somers@hcuge.ch | alain.golay@hcuge.ch

RÉGULATIONS DE LA PRISE ALIMENTAIRE

La prise alimentaire est sous l'influence de signaux homéostatiques relayant des informations sur l'état énergétique du corps. La faim est une expression physiologique de l'organisme résultant d'un déficit énergétique et elle s'accompagne d'une recherche de nourriture pour combler ce manque. Mais ce n'est pas le seul facteur qui influence la prise alimentaire. Il y a également des facteurs hormonaux et environnementaux qui sont tout aussi importants dans ce processus.

Parmi les hormones, les plus connues et les mieux étudiées sont : 1) la leptine, le glucagon like peptide 1 (GLP-1), la cholécystokinine (CCK) et le peptide YY (PYY), des hormones anorexigènes liées à la satiété et à l'arrêt de la prise alimentaire et 2) la ghréline et le polypeptide pancréatique (PP), des hormones orexigènes qui stimulent la prise alimentaire (**figure 2**). Plusieurs études chez des patients souffrant d'une surcharge pondérale ont montré des modifications de ce système hormonal pouvant expliquer une partie du problème. On peut observer notamment une sécrétion diminuée d'hormones anorexigènes (GLP-1, PYY et CCK) ou une résistance à leur fonctionnement (leptine) ou encore une suppression insuffisante d'hormones orexigènes en phase postprandiale (ghréline).³

Par «facteurs environnementaux», on entend tous les stimuli externes qui vont moduler la prise alimentaire, tels que la visualisation ou l'odeur de nourriture, des publicités de

produits alimentaires, ou encore un signal ou une situation associés à des souvenirs liés à la prise de nourriture.⁴ Ces signaux s'accompagnent de changements psychologiques (*craving*) et physiologiques (salivation, sécrétion hormonale), poussant à la prise alimentaire même dans un état de satiété. Des études ont montré que les personnes obèses sont plus sensibles aux stimuli environnementaux que celles de poids normal.⁴

TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET ADDICTION À LA NOURRITURE

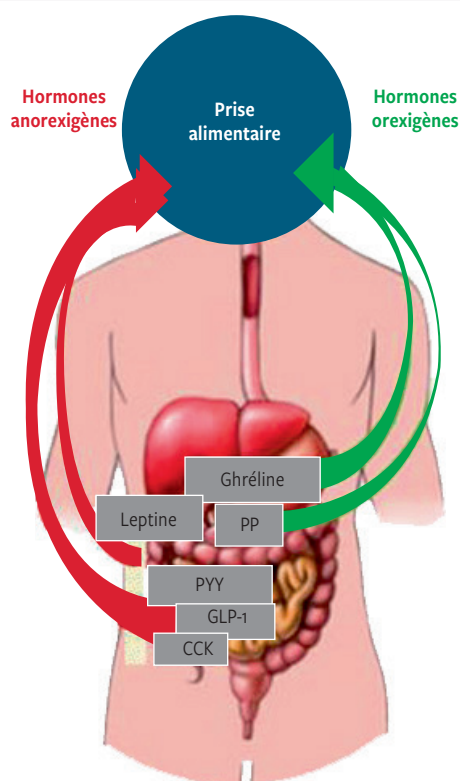
Les études ont démontré une prévalence plus importante de troubles du comportement alimentaire (TCA) chez les personnes souffrant de préobésité et d'obésité, notamment d'hyperphagie boulimique.⁵

Le potentiel addictif de certains aliments hautement transformés est considéré comme un autre facteur contributif. L'addiction à la nourriture reste un sujet controversé, mais des études expérimentales ont montré que la consommation de certains aliments, surtout riches en matières grasses et en sucre, entraîne une activation des systèmes de récompense médiés par la dopamine et la sérotonine. On peut ainsi observer des comportements comparables à ceux constatés dans les cas de toxicomanie: une perte de contrôle sur l'alimentation, une consommation continue malgré des effets négatifs, et une incapacité à diminuer l'apport alimentaire.⁶

Récemment, nous avons mis en évidence que 32% de patients obèses pourraient présenter une addiction à la nourriture.⁷

FIG 2 Hormones régulant la prise alimentaire

CCK: cholécystokinine; GLP-1: glucagon-like peptide 1; PP: polypeptide pancréatique; PYY: peptide YY.



RÉSISTANCE À L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

La sédentarité fait très souvent partie du tableau clinique chez un patient obèse. Les soignants ont tendance à culpabiliser leurs patients, car ils sous-estiment la difficulté à bouger que ces derniers peuvent manifester. Cela entraîne un cercle vicieux qui ne fait que démotiver les patients à bouger plus. De plus, ceux-ci associent souvent de manière erronée l'activité physique au sport, ce qui peut être décourageant en raison de la difficulté physique, mais aussi des mauvais souvenirs de leur enfance lors de laquelle ils ont été la cible de moqueries. Nous recommandons donc vivement aux soignants d'aider les patients à faire la distinction entre ces deux termes (sport et activité physique).

L'obésité est connue pour induire une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la capacité oxydative musculaire. Ces facteurs déterminent l'intolérance à l'effort d'une manière objective. L'hypersudation, la dyspnée intense à moindre effort ou des arthralgies fréquentes complètent les obstacles «physiques» à bouger.

Les barrières psychologiques à bouger sont aussi très importantes, et à prendre en compte. La peur du regard de l'autre est un moyen très puissant qui incite à rester à la maison. Beaucoup de patients obèses se sentent mal à l'aise par rapport à leur image corporelle et ont des idées préconçues qui se font par rapport à leur entourage ou de toute personne extérieure.

Lors des conseils sur l'activité physique, il est préférable de parler des activités de la vie quotidienne, telles que sortir autour de la maison plutôt que de faire une marche de 30 minutes ou plus. Les recommandations bien connues (30 minutes de marche par jour, 10 000 pas par jour) devraient rester réservées aux patients qui sont dans la phase motivationnelle d'action ou de maintien.⁸

QUELS TRAITEMENTS POUR LA PERTE DU POIDS?

Approche hygiéno-diététique

Actuellement, le gold standard des programmes pour la perte de poids est basé sur une approche multidisciplinaire et sur l'éducation du patient, centrée sur ce dernier, en prenant en compte ses attentes, ses représentations et ses expériences, et comprenant des modifications de comportement à la fois sur la diététique et l'activité physique.⁹ Or, nous observons souvent que les patients (et même les soignants) se concentrent sur l'approche diététique avec des résultats peu satisfaisants. En effet, de nombreux régimes alimentaires sont régulièrement proposés pour perdre du poids, en alternant soit la composition des apports (protéines, glucides, lipides, fibres), soit l'horaire de consommation (par exemple, le jeûne intermittent).¹⁰ De nombreux essais cliniques, revues systématiques et méta-analyses ont été conduits pour comparer l'efficacité d'une approche contre une autre, afin de déterminer le meilleur régime. Les résultats restent controversés, avec des pertes de poids plus ou moins similaires, et montrent de manière globale les risques de rechute. Les meilleurs résultats sont obtenus par des changements d'habitudes progressifs qui tiennent compte des différentes ressources du patient afin que les changements mis en place soient durables.^{9,11} Nous avons mis en évidence qu'un programme structuré d'éducation du patient, avec une prise en charge multidisciplinaire, peut induire une amélioration significative des paramètres psychologiques, des troubles du comportement alimentaire et de la qualité de vie, et ceci même en l'absence de perte de poids significative.¹¹

Au niveau de l'activité physique, lorsqu'elle est pratiquée seule, ses effets pour perdre du poids sont très modestes (environ 3 kg en moyenne).¹² Mais lorsqu'elle est combinée à une approche diététique, l'effet est bien plus important et surtout associé à une meilleure stabilisation du poids à long terme, sans parler des autres bénéfices bien connus de l'activité physique pour la santé indépendamment du poids.

Pharmacothérapie actuelle

Les médicaments pour traiter l'obésité sont peu nombreux et leur efficacité est limitée. En Suisse, deux molécules sont autorisées: l'orlistat (Xénical), un inhibiteur des lipases intestinales connu depuis plusieurs années et le liraglutide (Saxenda). Ce dernier fait partie des analogues du GLP-1 injectables, une hormone naturellement produite par certaines cellules intestinales et par les neurones dans des zones très spécifiques du système nerveux central.

Par ses effets centraux, le liraglutide réduit l'appétit et surtout le besoin impérieux de manger. Il agit sur l'hypothalamus et les circuits de la récompense qui semblent être perturbés

chez les patients obèses. Très souvent, après son introduction, ces patients décrivent un «soulagement» par rapport à leurs envies de manger: «C'est la première fois dans ma vie que je ne me sens pas obsédé-e par la nourriture». Parmi les effets secondaires fréquents, il faut mentionner les nausées ou les modifications du transit intestinal (diarrhées ou constipation), mais qui peuvent être minimisés ou évités par une augmentation progressive de la dose pendant les 5 premières semaines du traitement (augmentation hebdomadaire par palier de 0,6 mg/jour jusqu'à la dose maximale de 3 mg/jour).

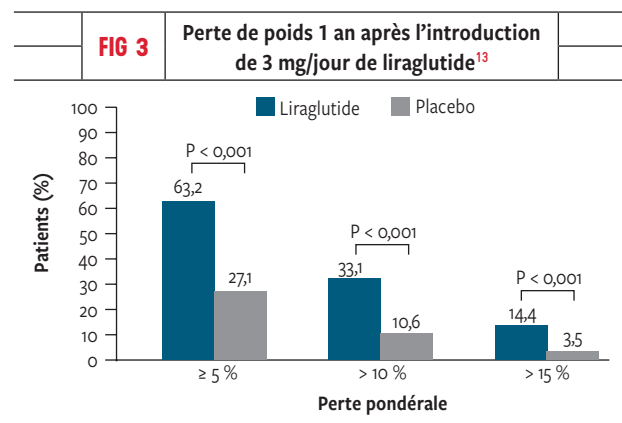
Une perte de poids moyenne de 9% par rapport au poids de départ peut être attendue (figure 3). Environ un tiers des patients perdent > 10% et 14% plus de 15% de leur poids initial après un an de traitement.¹³

Il est important de souligner que le liraglutide ne doit jamais être prescrit sans un accompagnement pour favoriser les changements des habitudes alimentaires et de l'activité physique. Il doit toujours être utilisé en complément des mesures hygiéno-diététiques et/ou d'un suivi psychologique en présence de troubles du comportement alimentaire; son efficacité doit être réévaluée régulièrement. De cette façon, certaines assurances complémentaires peuvent prendre en charge les coûts du traitement, après demande préalable adressée au médecin-conseil.

Un autre analogue du GLP-1 (sémaglutide) pour traiter l'obésité a montré des résultats prometteurs avec une perte pondérale de 18%.¹⁴ Il s'agit cependant d'une étude clinique de phase II et ce médicament ne sera pas disponible sur le marché avant 2021. D'autres nouvelles molécules sont attendues dans les années à venir (antagonistes des récepteurs CB1R, antagonistes des récepteurs de l'ocytocine, antagonistes des récepteurs opioïde mu, des analogues du PYY 3-36, etc.).¹⁵

Chirurgie de l'obésité

Le traitement chirurgical de l'obésité est une alternative thérapeutique qui ne doit jamais être proposée aux patients en première intention. En Suisse, la chirurgie de l'obésité est réservée aux adultes (> 18 ans) avec un IMC ≥ 35 kg/m².¹⁶ Le patient candidat à cette chirurgie doit pouvoir prouver avoir suivi une thérapie adéquate de réduction pondérale de 2 ans au total au minimum (suivi par un diététicien et/ou traitements



comportementaux, y compris la psychothérapie, et/ou régimes hypocaloriques et/ou programmes d'exercices physiques et/ou traitements médicamenteux) et qui est restée inefficace. Un programme d'éducation thérapeutique devrait être mis en place dans le but d'aider le patient à acquérir des compétences pour modifier ses habitudes et son comportement alimentaires dès la période préopératoire dans le but de stabiliser son poids avant l'intervention et également de modifier ses habitudes en termes d'activité physique en préopératoire.^{16,17}

Parmi les différentes interventions chirurgicales pratiquées en Suisse, la plus fréquente est la dérivation gastrique proximale (RYGB: Roux-en-Y gastric bypass). Cette intervention induit une restriction de la prise alimentaire et un syndrome de malabsorption pour certaines vitamines et certains minéraux (principalement les vitamines B12 et D ainsi que le calcium, le phosphate et le fer).

La chirurgie bariatrique est aujourd'hui considérée comme le traitement le plus efficace pour la perte de poids. Selon l'étude SOS (Swedish Obese Subjects Study), la perte de poids moyenne 2, 10, 15 et 20 ans après la chirurgie est de respectivement -23, -17, -16 et -18%.¹⁸ Il a également été démontré que cette chirurgie permet la rémission du diabète de type 2 chez 53% des patients après 2 ans, et chez 28% 5 ans après l'opération.¹⁹

Cependant, environ 15 à 35% de patients présentent une perte de poids insuffisante, une reprise pondérale à long terme, une rechute du diabète après une phase de rémission induite par la chirurgie ou l'apparition de l'abus de substances.

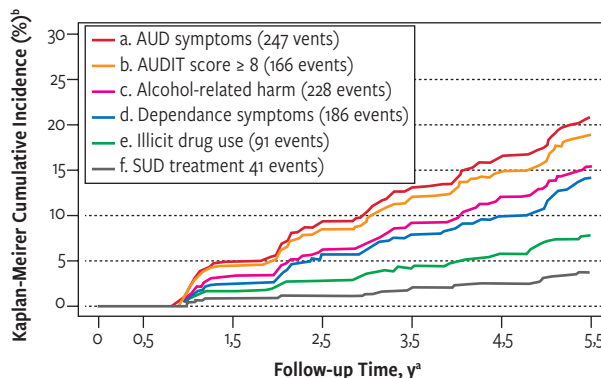
Une étude observationnelle portant sur 2348 sujets obèses a montré une augmentation progressive de l'incidence de l'abus d'alcool ou de substances illicites dans la période postopératoire. À 5 ans, l'incidence de l'abus d'alcool était de 20,8% et celle des substances illicites de 7,5% chez des patients qui ne présentaient aucune addiction avant l'opération (figure 4).²⁰ Ceci est en lien avec «l'addiction» à la nourriture qui, dans certaines situations après la chirurgie de l'obésité, se manifeste sous une autre forme. Des programmes de préparation à cette chirurgie basés sur l'éducation du patient ont pour but de minimiser ces complications en postopératoire.²¹

Microbiote intestinal

Il existe de plus en plus de données concernant le rôle du microbiote intestinal dans la pathogenèse de l'obésité et le développement de troubles métaboliques associés, y compris le diabète de type 2. De nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter l'obésité ont été proposées, basées sur la modulation du microbiote intestinal pour répliquer celui trouvé

FIG 4 Apparition des abus de substances après bypass gastrique

AUD: Alcohol Use Disorder Symptoms; AUDIT: Alcohol Use Disorder Identification Test; SUS: Substance Use Disorder.



(Selon ref.²⁰)

chez le sujet de poids normal. Celle-ci peut se faire via des pré/probiotiques ou encore par transplantation fécale.²² Les résultats restent mitigés. Selon une revue systématique concernant l'efficacité de la transplantation fécale, il n'y a eu aucune différence concernant l'IMC entre les groupes traités et placebo dans toutes les études incluses dans la revue.²²

Bien que l'idée soit prometteuse, davantage de recherches sont nécessaires afin de mieux comprendre le lien entre le microbiote intestinal et la perte de poids, mais aussi pour définir entre autres la technique de transplantation fécale optimale, le dosage et la méthode d'administration.

CONCLUSION

L'obésité est une maladie complexe dont le traitement ne se résume pas à «manger moins» et à «bouger plus». En complément d'un suivi diététique, la prise en charge du patient obèse doit également inclure un suivi psychologique (en présence de troubles du comportement alimentaire) et médical. Les analogues du GLP-1 récemment acceptés pour le traitement de l'obésité peuvent aider à réduire l'appétit. En associant ce traitement à un accompagnement diététique, basé sur une approche multidisciplinaire et sur l'éducation thérapeutique, une perte pondérale de 5 à 15% peut être observée. La chirurgie de l'obésité doit être réservée aux adultes qui ont déjà essayé différentes méthodes pour perdre du poids, sur au moins 2 ans, et qui se sont soldées par un échec.

1 American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines OEP. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. Obesity (Silver Spring) 2014;22(Suppl. 2):S5-S39.
 2 Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over. Curr Obes Rep 2017;6:187-94.
 3 Lean ME, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or

consequence? Int J Obes (Lond) 2016;40:622-32.

4 Belfort-DeAguiar R, Seo D. Food cues and obesity: overpowering hormones and energy balance regulation. Curr Obes Rep 2018;7:122-9.
 5 Da Luz FQ, Hay P, Touyz S, Sainsbury A. Obesity with comorbid eating disorders: associated health risks and treatment approaches. Nutrients 2018;10.
 6 **Coppin G, Sander D, Golay A, Pataky

Z. Circuits de la récompense alimentaire chez les patients obèses. Rev Med Suisse 2018;14:612-4.
 7 Locatelli L, Pataky Z, Bouamrane L, Golay A. Food addiction in patients with obesity. Journal of Obesity & Eating Disorders 2019;5:3.
 8 Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF, Gimpil S, Norcross JC. Predicting change in smoking status for self-changers. Addict Behav 1985;10:395-406.

- 9 Locatelli L, Pataky Z, Joly C, Goly A. Comment accompagner les patients obèses dans un processus de changement à long terme ? *Rev Med Suisse* 2016;12:584-90.
- 10 Koliaki C, Spinos T, Spinou M, et al. Defining the optimal dietary approach for safe, effective and sustainable weight loss in overweight and obese adults. *Health-care (Basel)* 2018;6.
- 11 **Pataky Z, Carrard I, Gay V, et al. Effects of a weight loss program on metabolic syndrome, eating disorders and psychological outcomes: mediation by endocannabinoids? *Obes Facts* 2018;11:144-56.
- 12 Jakicic JM, Rogers RJ, Davis KK, Collins KA. Role of physical activity and exercise in treating patients with overweight and obesity. *Clin Chem* 2018;64:99-107.
- 13 Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
- 14 O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:637-49.
- 15 Pilioti E, Farr OM, Polyzos SA, et al. Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. *Metabolism* 2019;92:170-92.
- 16 Laederach K, Durrer D, Gerber P, Pataky Z. Consensus du traitement de l'obésité 2016. Berne : Office Fédéral de la Santé Publique, 2016.
- 17 Vergotte S, Pataky Z, Sittarame F, Golay A. Place de l'éducation thérapeutique du patient dans la chirurgie bariatrique. *Rev Med Suisse* 2014;10:701-5.
- 18 Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219-34.
- 19 Khorgami Z, Shoar S, Saber AA, et al. Outcomes of bariatric surgery versus medical management for type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Surg* 2019;29:964-74.
- 20 *King WC, Chen JY, Courcoulas AP, et al. Alcohol and other substance use after bariatric surgery: prospective evidence from a U.S. multicenter cohort study. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:1392-402.
- 21 Somers F, Correia J, Blyweert V, et al. Transforming with partner patients a program of preparation for bariatric surgery. *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ* 2019;11:20402.
- 22 Zhang Z, Mocanu V, Cai C, et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome-A systematic review. *Nutrients* 2019;11.

* à lire

** à lire absolument

Activité physique: une thérapie trop peu utilisée dans la prise en charge des maladies métaboliques

Pr FRANÇOIS PRALONG^a et Dr BORIS GOJANOVIC^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 578-81

Il est bien démontré que l'activité physique (AP) peut participer à l'amélioration du contrôle de maladies telles que le diabète ou l'hyperlipidémie. La reprise d'une AP régulière et fréquente fait également partie des mesures reconnues utiles dans la gestion de l'excès de poids. Il est dès lors étonnant que la prescription d'AP dans le cadre du traitement de ces maladies soit peu enseignée, et sa prise en charge très mal remboursée. Cet article fait le point sur les connaissances dans le domaine, et la manière de les appliquer cliniquement.

Physical activity: under-used therapeutic option in the treatment of metabolic diseases

It is well demonstrated that physical activity can improve the control of diseases such as diabetes, or dyslipidemia. Introduction of regular and frequent physical activity is also part of the useful measures in the management of excess weight. It is therefore surprising that the prescription of physical activity for the treatment of these diseases is still not part of the curriculum of medical studies, and that reimbursement remains very scarce. This article summarizes the state of scientific knowledge in the field and outlines their clinical application.

INTRODUCTION

Le rôle bénéfique que l'activité physique (AP) peut jouer dans le contrôle des maladies métaboliques est bien reconnu. Les patients souffrant de diabète savent bien qu'ils doivent adapter leur traitement en fonction de leur AP.

Il est aussi acquis que les bénéfices de l'AP dépassent largement le domaine des affections métaboliques. Les recommandations de santé publique intègrent largement le volet de l'AP au quotidien dans les mesures de base de maintien en santé et de prévention des maladies. Force est toutefois de constater que les systèmes de santé peinent malheureusement encore à l'identifier comme une composante intégrale de la prise en charge et du traitement d'un grand nombre de pathologies, avec des conséquences néfastes sur les possibilités de remboursement du soutien au réentraînement par l'AP.

^a Centre d'endocrinologie, diabétologie et obésité, Hôpital de la Tour, Avenue J.-D. Maillard 3, 1217 Meyrin, ^b Centre de médecine du sport, Hôpital de la Tour, Avenue J.-D. Maillard 3, 1217 Meyrin
cabinet.pralong@latour.ch

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET MALADIES MÉTABOLIQUES Diabète de type 2

En 2006 déjà, une revue *Cochrane* avait identifié les trois piliers suivants dans le traitement du diabète de type 2: régime, médicaments et AP.¹ Selon les auteurs, l'amélioration attendue des taux d'hémoglobine glyquée dans un groupe de patients bénéficiant d'un réentraînement par l'AP comparé à un groupe de patients contrôle était significative et atteignait 0,6% en moyenne (IC 95% : 0,3-0,9). Ces trois piliers sont considérés comme indissociables, et constituent la base d'une prise en charge intégrée des patients souffrant de diabète. On peine ainsi à percevoir la logique d'un remboursement qui ne se concentre que sur les médicaments.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires à la base de l'amélioration du contrôle glycémique par l'AP ont été décrits il y a plusieurs décennies.² Dans des conditions physiologiques normales, le transport intracellulaire du glucose constitue l'étape limitante de l'utilisation de celui-ci. Ce transport est effectué par une famille de molécules, les transporteurs de glucose (GLUT), qui doivent être transloqués du cytoplasme à la membrane plasmique pour prendre en charge les molécules de glucose et les internaliser. L'insuline fonctionne en activant cette translocation, induisant le transport intracellulaire du glucose. La contraction des muscles squelettiques au cours de l'exercice physique va également induire la translocation du GLUT-4, par des mécanismes autocrines et paracrines indépendants de l'insuline. Cela aboutit à une potentialisation de l'effet de l'insuline et à l'amélioration du contrôle glycémique.

Une revue détaillée de tous ces mécanismes dépasse largement le cadre de cet article. Il vaut toutefois la peine de relever que les effets bénéfiques de l'AP dans le diabète de type 2 sont beaucoup plus globaux, et impliquent un nombre grandissant de cytokines telles l'adiponectine, l'ostéokine et plus récemment l'irisine. Ces cytokines ont pour rôle d'activer certaines voies de signalisation intracellulaire, de faciliter la production et la fonction de l'insuline, voire de moduler la méthylation de certains gènes et d'induire la transformation de tissu adipeux blanc en tissu adipeux brun.³ Le résultat est une amélioration globale et significative de la santé métabolique des patients souffrant de diabète de type 2, amenant à une évolution du contrôle de leur maladie. On peut dès lors spéculer qu'une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait à terme permettre une prescription plus spécifique et précise de l'AP.

C'est le postulat défendu par certains experts. L'AP de type aérobie, par exemple, est classiquement recommandée pour améliorer le contrôle glycémique. C'est une activité à basse intensité et durée élevée, qui dépend de la consommation d'oxygène pour la génération d'énergie. Or, des données récentes tendent à démontrer que ce type d'activité exerce également des effets bénéfiques directs sur le développement des complications du diabète de type 2, allant au-delà des conséquences de l'amélioration métabolique.⁴ Une modulation directe des mécanismes moléculaires liant l'hyperglycémie aux complications micro et macrovasculaires serait à la base de ces effets bénéfiques directs, qui ont été suggérés dans le cadre des complications rénales, oculaires et neurologiques du diabète.

Dyslipidémie

La relation directe entre les taux de LDL-cholestérol et le risque d'infarctus du myocarde et de décès d'une cause cardiovasculaire a été largement démontrée par de grandes études aussi bien populationnelles qu'interventionnelles. La solidité de cette relation de même que sa causalité ont pu être confirmées par des approches de randomisation mendélienne permettant de contrôler les deux biais classiques des études populationnelles: celui de la sélection et celui de la causalité inverse. Le HDL-cholestérol est également un prédicteur indépendant des événements cardiovasculaires, qui confère une protection majeure contre leur survenue. Ces observations sous-tendent l'importance d'améliorer le profil lipidique des patients présentant une hypercholestérolémie, en diminuant les taux de LDL-cholestérol et dans le même temps en augmentant ceux de HDL-cholestérol.

L'approche la plus efficace pour diminuer les taux de LDL-cholestérol demeure à ce jour le traitement médicamenteux, qui comprend essentiellement les statines, l'ézétimibe et les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine 9 (PCSK9). Les statines peuvent toutefois induire des effets secondaires rendant l'observance thérapeutique difficile, et les inhibiteurs de la PCSK9 demeurent des thérapies relativement coûteuses.

Une étude prospective sur l'exercice physique a montré qu'un groupe de patients présentant une dyslipidémie traitée par statines et pratiquant une AP de type aérobie avait un risque relatif de mortalité de 0,3 à 10 ans, comparé à un groupe traité par statines uniquement.⁵ D'autres études ont confirmé ce bénéfice de l'exercice physique sur la mortalité cardiovasculaire, qui pourrait être au moins en partie lié à une augmentation des taux de HDL-cholestérol. En effet, une méta-analyse ayant pour objectif d'identifier le rôle précis de l'AP sur les taux de HDL-cholestérol a confirmé une augmentation, indépendante du régime ou de la prise de statines.⁶

L'effet de l'exercice physique sur les taux de LDL-cholestérol est beaucoup moins clair chez l'être humain, les études disponibles ayant rapporté des résultats quelque peu variables et même parfois contradictoires. Ces contradictions pourraient être expliquées par des effets de l'AP distincts selon les différents sous-types de LDL-cholestérol, mais aucune étude ne permet de conclure définitivement à ce stade.

Les mécanismes potentiels impliqués dans les effets bénéfiques de l'AP sur le profil lipidique demeurent relativement mal compris.⁷ L'exercice en lui-même pourrait augmenter la consommation de lipides par les muscles et stimuler l'activité de la lipoprotéine lipase, avec comme conséquence une augmentation de l'hydrolyse des graisses. En ce qui concerne l'augmentation observée de HDL-cholestérol, elle pourrait découler d'effets directs de l'AP sur le degré d'activation de certains gènes impliqués dans le transport des lipides de la périphérie vers le foie.

Obésité

Au-delà des comorbidités associées à la prise de poids excessive, l'obésité est bel et bien une maladie chronique et complexe, identifiée comme telle par l'OMS. Cette réalité mérite d'être rappelée, alors que les systèmes de santé nationaux en général peinent encore à reconnaître cette définition. Et dès lors qu'on considère l'obésité comme une maladie, l'AP occupe une place importante au sein des différentes approches thérapeutiques ayant fait leur preuve dans la gestion de l'excès de poids. Il a même été démontré que l'AP de haute intensité est plus efficace que l'AP de basse intensité.

Le mécanisme d'action généralement identifié réside essentiellement dans la modification de la balance énergétique induite par la pratique d'une AP: les besoins énergétiques sont augmentés, ce qui induit une mobilisation des réserves présentes au sein du tissu adipeux. Un deuxième niveau est atteint avec la modification de la composition corporelle attendue lorsque l'AP devient fréquente et régulière. Les patients parviennent petit à petit à recruter de la masse musculaire. Le muscle étant plus gourmand en énergie que le tissu adipeux, cette augmentation de la masse musculaire va graduellement augmenter le métabolisme de base, participant ainsi à la dépense énergétique au-delà des besoins strictement liés à l'augmentation de l'AP. Ce phénomène pourrait expliquer les résultats rapportés dans une étude *Cochrane* en 2006, montrant que l'AP pratiquée régulièrement augmentait significativement la perte de poids induite par le régime.¹

L'AP occupe également une place de choix dans la conservation de la masse musculaire durant les périodes de perte de poids volontaire, ainsi que dans le maintien de la perte de poids au long cours. Dans une méta-analyse publiée il y a presque 20 ans, Anderson et coll. avaient montré que 2,7 ans après une perte de poids de plus de 20 kilos, induite par un régime sévère, la perte par rapport au poids de départ se montait encore à 15 kilos dans le groupe actif physiquement, et seulement à 7 kilos dans le groupe inactif.⁸ On le voit, l'AP constitue une approche thérapeutique efficace.

PRESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Alors que la pertinence de l'AP comme mesure thérapeutique efficace est bien établie, et ce au-delà des éléments métaboliques décrits précédemment, qu'en est-il des possibilités de prescription et de prise en charge par le système de soins? Plusieurs écueils sont identifiés.

Premièrement, si chaque acteur du système de santé reste libre de recommander et prescrire de l'AP aux patients, peu

de structures existent pour les accompagner de manière satisfaisante. En effet, seuls les patients souffrant de diabète peuvent accéder à un programme comprenant l'AP, le DIAfit (www.diafit.ch). Les places sont limitées (2 programmes sur le canton de Genève) et l'accompagnement se fait sur une modalité de groupe pendant 12 semaines, modalité et durée qui peuvent souvent se révéler insuffisantes. Des groupes hebdomadaires existent pour le suivi à long terme, mais ne rentrent pas dans le cadre des prestations de l'assurance obligatoire.

Deuxièmement, pour pouvoir prescrire adéquatement, il est nécessaire d'avoir des connaissances en termes de physiologie de l'exercice, des effets bénéfiques et des risques de telle ou telle activité dans le contexte de chaque patient, et des principes de progressivité et d'adaptation de l'entraînement physique et métabolique. À l'heure actuelle, ces compétences sont largement ignorées dans les curricula des études de médecine en Suisse, et un groupement de médecins du sport et de l'exercice essaie activement (avec peu de succès) de promouvoir ces discussions avec les facultés de médecine.

Troisièmement, alors que les programmes de formations universitaires (master en activités physiques adaptées et santé (APAS)) forment des professionnels qualifiés pour aider le patient et le médecin dans une démarche d'accompagnement sur l'AP, aucun remboursement de ces professionnels n'est prévu par la LAMal. Certes, les assurances participent occasionnellement et via leurs offres complémentaires au coût d'un abonnement de fitness, et ce soutien est bienvenu. S'il existe de bonnes pratiques avec des moniteurs de fitness sensibilisés à la prise en charge de ces patients (un des auteurs contribue à en former), le système n'est pas basé sur une prise en charge individualisée, accompagnée et incluant une demande et une mesure de résultat. D'autre part, très peu d'interactions entre le monde médical et le monde du fitness existent (en dehors d'initiatives personnelles), élément nécessaire dans toute prise en charge cohérente.

Il existe une conscience de cette problématique, et des solutions sont lentement envisagées, comme en témoigne le programme pilote Pas à Pas (<https://mangerbouger.promotionsantevaud.ch/projet/pas-a-pas/>) dans le canton de Vaud, au bénéfice d'une prolongation de financement par la Confédération. Des spécialistes en APAS sont disponibles pour les patients adressés par leur médecin, gratuitement, afin de les guider dans leur AP. Au niveau national, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) vient de lancer un projet d'évaluation des stratégies internationales et nationales existantes et des modalités à envisager pour la promotion de l'AP dans le cadre de la stratégie de lutte contre les maladies non transmissibles, et nous saluons cette démarche à laquelle nous participons.

Comment aborder l'activité physique?

Dans l'attente de l'optimisation des conditions-cadres, nous avons la possibilité de mettre les choses en route avec nos patients, en commençant par la consultation médicale. Nous identifions 6 éléments primordiaux à aborder: la motivation, la logistique, l'interdisciplinarité, l'éducation et l'autonomisation, et le monitoring actif.

1. La *motivation*: ancrée dans les principes de l'entretien motivationnel, la consultation doit explorer avec et par le patient les opportunités de mouvement, les expériences passées, les leviers de motivation et les obstacles comportementaux.

2. La *logistique*: il convient d'analyser et de comprendre l'emploi du temps de la personne, et d'identifier les possibilités d'intégration des interventions dans le quotidien. Certains conseils viseront à proposer de l'AP «écologique», à savoir dans le cadre des déplacements usuels, d'autres à proposer une AP volontaire et structurée qui soit réaliste dans l'agenda.

Pour ces 2 premiers points, on se basera sur les développements de la science de l'économie comportementale, par le biais de leviers discrets.⁹

3. L'*interdisciplinarité*: de notre expérience, le travail d'équipe passe en premier lieu par l'alignement et la répétition des messages des différents intervenants, qu'ils soient médecins, physiothérapeutes, diététiciens ou spécialistes du domaine de l'AP. En bref, la constitution d'une équipe partageant la même philosophie et les mêmes principes scientifiquement sains est primordiale.

4. L'*éducation* et l'*autonomisation*: tout contact avec un membre de l'équipe doit avoir une composante d'éducation. L'apprentissage des déterminants de la santé et de la façon de les optimiser est central. La finalité de la prise en charge réside dans notre volonté de ne plus avoir de pertinence pour le patient. Autrement dit, lorsque le patient a acquis suffisamment de connaissances et d'autonomie, il n'a plus besoin de nous. Les ressources ont alors été justement investies.

5. Le *monitoring actif*: nous avons l'habitude de faire des mesures répétées de valeurs sanguines ou de pression artérielle, car cela fait partie des bonnes pratiques et du suivi du traitement. Il en va de même pour l'AP et son corollaire, la condition physique. C'est ici que l'innovation et la technologie mobile viennent nous aider. Il existe de nombreux outils de suivi de l'AP, et de ses déterminants, et nous appliquons dans la prescription d'AP les principes d'entraînements FITT (*Fréquence* hebdomadaire, *Intensité*, *Time* (= durée), *Type*). Les montres connectées permettent de mesurer les choses simples telles que le nombre de pas (excellent moyen pour motiver et mesurer le mouvement), la fréquence cardiaque, les distances et vitesses de déplacement, le tout en permettant la visualisation de résumé hebdomadaire ou mensuel. Cette interface visuelle et graphique est très utile en consultation pour poser la base concrète des discussions, identifier les progrès ou les difficultés rencontrées. Ce que la technologie de communication permet aussi, c'est l'interaction, sous forme de commentaires et messages de validation de l'accompli (*likes*) ou encouragement positif.

Les patients adhèrent assez rapidement aux recommandations et aux méthodes proposées, dès le moment qu'ils perçoivent l'alignement des messages de toute une équipe, les progrès réalisés et l'interaction effective dans le suivi.

Il va sans dire que le choix des activités proposées et des niveaux selon FITT dépend essentiellement de la situation physique de départ (douleurs éventuelles, limitations fonctionnelles, antécédents médicaux) et de l'adaptation en cours

de route (nouvelle douleur sur l'appareil locomoteur, nouvel objectif, nouvelle circonstance de vie).

CONCLUSION

Les bénéfices de l'AP sur le maintien en santé et l'amélioration de nombreuses pathologies ne sont plus à démontrer. Pourtant, les professionnels de la santé et les systèmes de santé en général peinent à le réaliser. Cette difficulté conduit à des freins très importants dans l'application des recommandations au sujet de la prescription de l'AP dans la pratique médicale quotidienne. Des initiatives sont en cours à tous les niveaux afin d'intégrer formellement la prescription de l'AP dans la prise en charge des pathologies métaboliques.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'activité physique (AP) constitue une intervention bien démontrée permettant d'améliorer le contrôle métabolique dans le diabète de type 2 et la dyslipidémie
- L'AP est une thérapie reconnue utile dans la gestion de la prise de poids, du surpoids et de l'obésité
- Quelques principes simples et applicables dans une consultation de médecine interne générale permettent de prescrire efficacement un réentraînement par l'AP et de suivre les progrès réalisés

1 * Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD003817.

2 Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. Am J Physiol 1997;273:1039-51.

3 * Yang D, Yang Y, Li Y, Han R. Physical Exercise as Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanism to Orientation.

Ann Nutr Metab 2019;74:313-21.

4 Yaribeygi H, Butler AE, Sahebkar A. Aerobic exercise can modulate the underlying mechanisms involved in the development of diabetic complications. J Cell Physiol 2019;234:12508-15.

5 Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. Lancet 2013;381:394-9.

6 Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. Arch Intern Med 2007;167:999-1008.

7 Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. Lipids Health Dis 2017;16:132.

8 Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US

studies. Am J Clin Nutr 2001;74:579-84.

9 * Thaler Richard H, Sunstein Cass R. Nudge: Improving Decisions about Health, Wealth, and Happiness. New Haven: Yale University Press; 2008.

* à lire

** à lire absolument

Traitement du diabète de type 2 avant, pendant et après la chirurgie métabolique

Dr CHIARA CAMPONOVO^a, Pr ANNE WOJTUSCISZYN^a, Drs PATRICIA GILET^a et LUCIE FAVRE^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 582-5

La chirurgie métabolique prend une place toujours plus importante dans l'offre de traitement des patients obèses et diabétiques. Son impact est radical sur l'équilibre glycémique postopératoire immédiat et une adaptation rapide des traitements antidiabétiques est nécessaire. Au fil du temps, une récurrence du diabète peut être observée et le choix des traitements à réintroduire doit tenir compte de l'intervention chirurgicale effectuée. En discutant les options pharmacologiques durant les périodes préopératoire, périopératoire et postopératoire, cet article propose une revue de la littérature sur un sujet pour lequel peu de directives sont actuellement proposées.

Treatment of type 2 diabetes before, during and after metabolic surgery

Metabolic surgery is becoming increasingly important in the treatment of obese and diabetic patients. Its impact is major on immediate post-operative glycemic control and adaptation of anti-diabetic treatments is necessary. Over time, a recurrence of diabetes may be observed and the choice of treatments to be reintroduced must take into account the surgery performed. By discussing pharmacological options during the preoperative, peri-operative and post-operative periods, this article provides a review of the literature on a subject for which few guidelines are currently proposed.

INTRODUCTION

Notre environnement «obésogène» caractérisé par des apports caloriques excessifs et une faible dépense énergétique assure une progression de concert de l'obésité et du diabète de type 2 (DT2). Depuis plusieurs décennies, la chirurgie bariatrique est reconnue comme le traitement le plus efficace pour traiter l'obésité¹ mais l'efficacité de ce traitement ne se réduit pas à la réduction pondérale et son impact métabolique majeur a été reconnu ouvrant la voie à la chirurgie métabolique. En 2016, un algorithme approuvé par 45 organisations internationales a été proposé² et il représente un des changements les plus radicaux intervenus dans la prise en charge de cette maladie au cours des dernières décennies en proposant d'intégrer cette chirurgie précocement dans l'offre thérapeutique à considérer pour les patients avec un DT2 et une obésité. En Suisse, ces interventions sont pratiquées pour des patients

présentant un IMC ≥ 35 kg/m² mais dans certains pays, la chirurgie métabolique est autorisée pour les patients diabétiques présentant un IMC ≥ 30 kg/m².

L'effet de la chirurgie métabolique sur le profil glycémique est drastique et peut varier selon les différentes procédures de chirurgie. Il existe peu de directives concernant les modifications de traitement à effectuer, et dans cet article nous proposons une revue de la littérature résumant les recommandations essentielles proposées pour les deux interventions actuellement les plus pratiquées en Suisse, le bypass gastrique en Y selon Roux (RYGB) et la sleeve gastrectomy (SG) ou gastrectomie longitudinale.

EFFET DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE/ MÉTABOLIQUE SUR LE DT2

L'impact majeur de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme glucidique a initialement été attribué à la perte pondérale et à la restriction calorique. Cependant, l'amélioration de l'homéostasie glucidique s'observe dès les premiers jours postopératoires avant même qu'une réduction pondérale significative ne se produise. D'autres mécanismes sont donc impliqués, notamment la modification de sécrétion de certaines hormones du tube digestif, le changement du métabolisme des acides biliaires ou celui du microbiote intestinal.³

Le taux de rémission du DT2 dépend du type d'intervention chirurgicale et diminue au cours du temps. Schauer et coll. l'ont récemment montré dans leur étude prospective suivant deux groupes de patients traités par chirurgie (RYGB et SG). À un an, la proportion de patients présentant une rémission de leur diabète (hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6% sans traitement) était de 42% dans le groupe RYGB et 37% dans le groupe SG.⁴ Cinq ans plus tard, ce taux était de 29% pour le groupe RYGB et 23% pour le groupe SG, une différence significative.⁵ Ces données soulignent à la fois l'effet spectaculaire de l'intervention chirurgicale sur le DT2 observé à court terme, mais également le risque de récurrence après une rémission initiale. Une adaptation précoce des traitements est donc nécessaire, de même qu'un suivi attentif à long terme.

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE PRÉOPÉRATOIRE

De manière générale, un contrôle optimal de l'équilibre glycémique est recommandé avant toute chirurgie électorale. Une

^a Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne
chiara.camponovo@chuv.ch | anne.wojtusciszyn@chuv.ch
patricia.gilet@chuv.ch | lucie.favre@chuv.ch

valeur élevée d'HbA1c préopératoire augmente en effet le risque de complications postopératoires notamment après les interventions abdominales.⁶ Il n'existe pas de donnée publiée sur cette association après une chirurgie bariatrique, mais une récente communication orale⁷ traitant d'une étude rétrospective sur plus de 20 000 patients diabétiques ayant bénéficié d'une chirurgie métabolique de type RYGB ou SG a toutefois mis en évidence que les patients avec une HbA1c \geq 7% avant la chirurgie avaient une durée d'hospitalisation ainsi qu'un taux de réadmission et de mortalité à 30 jours significativement plus élevés. Une cible d'HbA1c entre 6,5 et 7% est donc recommandée et une HbA1c < 8% est acceptable pour les patients avec un diabète évoluant de longue date et présentant des complications diabétiques.^{8,9} La décision d'entreprendre une chirurgie métabolique en présence d'un contrôle glycémique non optimal doit être balancée avec le risque de retarder une intervention et ainsi de favoriser une aggravation des comorbidités qui pourrait finalement avoir des effets encore plus néfastes. Le recours à une équipe spécialisée en diabétologie doit être envisagé dans les situations complexes.

TRAITEMENT DU PATIENT EN ATTENTE D'UNE CHIRURGIE MÉTABOLIQUE

La metformine et les analogues du glucagon-like peptide-1 (aGLP-1) sont les molécules à favoriser pour traiter les patients obèses en attente d'une chirurgie métabolique en raison de leur impact sur le poids en renforçant le travail comportemental sur le respect de la satiété (figure 1). L'éducation

thérapeutique du patient est essentielle pour une adaptation adéquate des traitements antidiabétiques durant la phase périopératoire, et la période de préparation à la chirurgie devrait être mise à profit. Notamment, les patients bénéficiant d'un traitement d'insuline, insulinosécréteurs (sulfamides, glinides), ou qui ont besoin de l'association de plusieurs traitements antidiabétiques doivent être en mesure de réaliser des autocontrôles glycémiques et de réagir adéquatement à une hypoglycémie.

RÉGIME PRÉOPÉRATOIRE

Une diète pauvre en calories est préconisée afin de réduire la stéatose hépatique durant les deux semaines qui précèdent la chirurgie. La diminution du volume hépatique ainsi obtenue facilite l'intervention et réduit le risque de complications postopératoires.¹⁰ Il est recommandé d'arrêter les inhibiteurs du sodium/glucose cotransporteur 2 (iSGLT2) dès le début de ce régime en raison du risque d'acidocétose diabétique euglycémique. Il est nécessaire de diminuer les traitements antidiabétiques à potentiel hypoglycémiant pour limiter le risque d'hypoglycémie. Lors de l'initiation du régime, il est souhaitable de remplacer l'insuline ultralente (dégludec) par une insuline à durée d'action plus courte (24 heures ou moins). Ce changement permettra d'adapter les besoins de manière plus aisée durant le régime mais également en phase postopératoire. Toutefois, l'insuline protamine neutre Hagedorn (NPH), bien que plus maniable puisque de durée d'action plus courte, est associée à un risque d'hypoglycémie plus important. Une réduction de l'insuline basale jusqu'à 30% et des bolus d'insuline jusqu'à 50% sont parfois nécessaires.¹¹

FIG 1 Traitement du DT2 chez les patients avec chirurgie métabolique

aGLP-1 : analogues du glucagon-like peptide-1 ; iSGLT2 : inhibiteurs du SGLT2.

Traitement du patient en attente d'une chirurgie métabolique	Régime préopératoire faible en calories pendant les 2 semaines avant l'opération	Phase préopératoire immédiate	Phase postopératoire immédiate	Phase postopératoire prolongée
<ul style="list-style-type: none"> • Favoriser la metformine et les aGLP-1 • Enseignement des autocontrôles glycémiques si non effectués habituellement 	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptation des traitements compte tenu de la réduction des apports caloriques • Arrêt des iSGLT2 • Réduction de l'insuline basale jusqu'à 30 % et de l'insuline bolus jusqu'à 50 % • Insuline ultralente à modifier 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de la metformine 24 h avant l'opération • Arrêt des iSGLT2 au minimum 72 h avant l'intervention • Arrêt des sulfonylurées et des glinides le jour de l'opération • Insuline basale selon avis anesthésiste 	<ul style="list-style-type: none"> • Cible glycémique : 7,8 à 10 mmol/l • Insuline basale 50 % de la dose habituelle et en fonction des contrôles glycémiques • Insuline bolus à administrer si nécessaire après le repas • Réintroduction de la metformine dès J3, max 850 mg 2 x/j, si fonction rénale et hydratation satisfaisantes • Ne pas reprendre immédiatement les aGLP-1 ni les iSGLT2 • Ne pas reprendre les sulfonylurées 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction progressive de l'insuline avec titration nécessaire durant plusieurs mois • Metformine : dosage max 850 mg 2 x/j • Glinides : si glycémies postprandiales élevées avant une reprise de l'insuline bolus • Sulfonylurées : reprise possible avec précaution • aGLP-1 : notamment en cas de reprise pondérale • iSGLT2 : pas de données relatives à la sécurité d'emploi après chirurgie métabolique à ce jour ; uniquement si apports alimentaires et hydratation OK, éducation patient sur le risque d'acidocétose • iDPP-4 : pas de données cliniques consistantes à ce jour

ADAPTATION DES TRAITEMENTS EN PHASE PRÉOPÉRATOIRE

La metformine doit être arrêtée avant la chirurgie en raison des potentielles complications rénales peropératoires qui peuvent augmenter le risque d'acidose lactique. Une revue systématique¹² a récemment établi que 13 cas d'acidocétose diabétique euglycémique et 1 cas d'acidocétose diabétique hyperglycémique ont été rapportés après chirurgie métabolique chez des patients sous iSGLT2. La phase de régime préopératoire très pauvre en calories est évoquée comme facteur précipitant dans la majorité des cas. Si les iSGLT2 n'ont pas été arrêtés avant le régime préopératoire, ils doivent l'être au minimum 72 heures avant l'intervention, compte tenu de leur demi-vie.^{13,14} Les glitazones sont stoppées en raison du risque de rétention hydrique postopératoire. Les sulfonylurées et les glinides peuvent induire des hypoglycémies durant la phase périopératoire. Le traitement d'insuline proposé le jour de l'intervention doit se faire en accord avec les médecins anesthésistes. Généralement, la moitié de la dose basale habituelle est administrée.¹⁵

PHASE POSTOPÉRATOIRE IMMÉDIATE

Le contrôle glycémique postopératoire permet une diminution significative des complications postopératoires précoces.¹⁶ Il est donc recommandé de cibler une glycémie entre 7,8 et 10 mmol/l.¹⁷ La moitié de la dose habituelle d'insuline basale est habituellement administrée le lendemain de l'intervention. La prise alimentaire reprend à J1 et le contrôle glycémique doit se faire avant et après chaque repas. L'alimentation est très faible initialement et les patients peuvent présenter des épisodes de blocage entravant totalement la prise alimentaire. Si de l'insuline prandiale est nécessaire, elle doit être injectée après le repas en fonction des quantités effectivement consommées. La correction d'une hypoglycémie par voie orale peut être difficile dans la période postopératoire immédiate et le maintien d'une voie veineuse est conseillé durant les premiers jours chez les patients insulino-reqérants.

DÉCROISSANCE DES TRAITEMENTS

Les patients correctement équilibrés en préopératoire sous une mono ou bithérapie antidiabétique, non insulino-reqérants, peuvent souvent arrêter leur traitement dès l'intervention avec des contrôles réguliers de la glycémie durant l'hospitalisation. Le traitement de metformine peut être repris dès J3 si la fonction rénale est normale et uniquement si le patient est en mesure de s'hydrater correctement. Une posologie maximale de 850 mg 2 fois par jour est recommandée car la biodisponibilité de la metformine est augmentée de 50% après RYGB;¹⁸ il n'existe pas de donnée concernant la SG. Une adaptation du dosage est donc nécessaire chez tous les patients et particulièrement chez ceux présentant une insuffisance rénale. Les aGLP-1 ne sont pas réintroduits en postopératoire immédiat, l'intervention en elle-même occasionnant déjà une large élévation du taux de GLP-1 endogène. Les iSGLT2 ne doivent pas être repris précocement en raison du risque d'acidocétose diabétique euglycémique et de déshydratation.

Les besoins en insuline vont rapidement diminuer malgré une prise alimentaire progressivement plus importante mais toutefois limitée à 1000 kcal par jour généralement jusqu'à 3 mois après l'intervention.¹⁹ Une adaptation fréquente de la dose est donc nécessaire et le patient devra réaliser des contrôles fréquents de la glycémie. Une étude récente indique que respectivement 93 et 82% des patients ayant bénéficié d'un RYGB ou d'une SG avaient réduit leur besoin en insuline de 50% lors de leur retour à domicile. Schauer et coll. ont montré que parmi les patients préalablement insulino-reqérants, seuls 4% de ceux avec RYGB et 8% de ceux avec SG avaient encore besoin d'un traitement insulinique à 12 mois de leur intervention.⁴

Même après une rémission du DT2, un suivi attentif de l'HbA1c, au minimum trimestriel la première année, puis semestriel, est requis. Un suivi des complications du diabète est également recommandé au minimum durant 5 ans après une rémission.²⁰

RÉCIDIVE DE DIABÈTE

Trois à quinze ans après une intervention de chirurgie bariatrique, 30 à 50% des patients qui avaient initialement expérimenté une rémission de leur maladie présentent une récurrence.^{1,21} Ces données sont comparables au risque de développer un DT2 pour un patient prédiabétique. Les éléments qui semblent favoriser une récurrence sont le nombre de traitements antidiabétiques en préopératoire, la durée de l'évolution du diabète ainsi que la reprise pondérale postopératoire. Ce taux de récurrences ne doit cependant pas être considéré comme un échec du traitement car la trajectoire des facteurs de risque cardiométabolique est profondément modifiée et le nombre de traitements nécessaire est largement réduit.⁵

TRAITEMENT DU DT2 APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE

Lorsqu'une rémission du DT2 n'est pas observée ou en cas de récurrence après chirurgie bariatrique, la prise en charge du patient nécessite des soins individualisés et représente un défi en raison de l'absence de directives spécifiques et de recommandations concernant l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la majorité des traitements antidiabétiques après une chirurgie métabolique.

Les recommandations habituelles d'apports alimentaires équilibrés et de pratique régulière d'une activité physique sont à encourager afin de stabiliser le poids et l'équilibre glycémique. Le traitement de metformine qui accroît la sensibilité à l'insuline avec un effet neutre ou favorable sur le poids, est généralement proposé en première intention. Les glitazones favorisent la prise pondérale, un effet particulièrement indésirable chez des patients dont la reprise pondérale a potentiellement contribué à la récurrence du DT2. De plus, ces traitements sont associés à un risque d'ostéoporose²² qui est déjà augmenté après une chirurgie métabolique. Les sulfonylurées favorisent la prise pondérale et accroissent la sécrétion d'insuline mais elles induisent un risque considérable d'hypoglycémie qui nécessite donc une utilisation précautionneuse. Les glinides, dont la demi-vie est plus courte, peuvent être une alternative intéressante.

Nous manquons de données quant à l'intérêt de l'utilisation des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4) après une chirurgie métabolique. Une étude de courte durée (4 semaines) a montré une faible mais significative réduction de la glycémie postprandiale chez des patients traités par 100 mg par jour de sitagliptine versus placebo.²³ Une étude récente montre l'intérêt des aGLP-1²⁴ en postopératoire avec des données intéressantes à double titre sur le traitement de la récurrence du DT2 mais également sur la perte pondérale. Cette étude multicentrique, en double aveugle avec un groupe contrôle placebo chez des patients après RYGB ou SG, a montré qu'un traitement de 1,8 mg par jour de liraglutide permettait de réduire l'HbA1c de 1,22% (p = 0,0001) en 26 semaines ainsi que le poids de manière significative. Le traitement de liraglutide a été bien toléré notamment sur le plan digestif et le taux d'effets indésirables est comparable à celui observé chez des patients non opérés de chirurgie bariatrique.

À ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée quant à la sécurité de l'utilisation des iSGLT2 après une chirurgie bariatrique. Ces molécules sont particulièrement intéressantes chez des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé et peuvent être considérées pour autant que la prise alimentaire soit normale.

CONCLUSION

La chirurgie métabolique occupe une place croissante dans les offres de traitement du patient obèse diabétique. Un contrôle glycémique optimal devrait être obtenu avant l'intervention pour en limiter les risques. Des adaptations de traitement sont souvent nécessaires durant la phase de régime préopératoire et toujours indiquées dans le postopératoire im-

médiat. Un suivi à long terme est recommandé et les traitements proposés doivent tenir compte de l'intervention chirurgicale effectuée.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les traitements antidiabétiques à potentiel hypoglycémiant doivent être adaptés durant la phase de régime préopératoire
- Il est conseillé d'arrêter les inhibiteurs du sodium/glucose cotransporteur 2 lorsque le patient débute le régime préopératoire ou au minimum 72 heures avant la chirurgie
- La metformine peut être reprise en postopératoire pour autant que l'hydratation et la fonction rénale soient normales
- Les analogues du glucagon-like peptide-1 sont à favoriser chez le patient obèse en attente d'une chirurgie bariatrique. Leur reprise n'est pas indiquée en postopératoire précoce mais peut être proposée à distance
- Un suivi trimestriel de l'hémoglobine glyquée est proposé durant la première année postopératoire puis de manière semestrielle
- En cas de rémission du diabète, le bilan des complications diabétiques doit être maintenu durant cinq ans

1 Sjoström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
 2 *Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861-77.
 3 Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes Care* 2016;39:893-901.
 4 Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
 5 Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes – 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641-51.
 6 Goodenough CJ, Liang MK, Nguyen MT, et al. Preoperative Glycosylated Hemoglobin and Postoperative Glucose Together Predict Major Complications after Abdominal Surgery. *J Am Coll Surg* 2015;221:854-61.e1.
 7 Mazzei M. A143. Bariatric surgery complications more common with higher preoperative HbA1c. Presented at: *ObesityWeek* 2019; Nov. 3-7 LV.
 8 Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Obesity Management Task Force of the

European Association for the Study of Obesity Released « Practical Recommendations for the Post-Bariatric Surgery Medical Management ». *Obes Surg* 2018;28:2117-21.
 9 Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surg Obes Relat Dis* 2019; epub ahead of print.
 10 Van Nieuwenhove Y, Dambrauskas Z, Campillo-Soto A, et al. Preoperative Very Low-Calorie Diet and Operative Outcome After Laparoscopic Gastric Bypass A Randomized Multicenter Study. *Arch Surg* 2011;146:1300-5.
 11 *Thorell A, Hagstrom-Toft E. Treatment of diabetes prior to and after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:1226-32.
 12 Thiruvankatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2019;123:27-36.

13 Lane S, Paskar D, Hamed S, Goffi A. When Guidelines Fail: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis After Bariatric Surgery in a Patient Taking a Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor: A Case Report. *A A Pract* 2018;11:46-8.
 14 Bonanni FB, Fei P, Fitzpatrick LL. Normoglycemic ketoacidosis in a postoperative gastric bypass patient taking canagliflozin. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:e111-2.
 15 **Kheniser KG, Kashyap SR. Diabetes management before, during, and after bariatric and metabolic surgery. *J Diabetes Complications* 2018;32:870-5.
 16 Van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan GO, Dunson DB. Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care* 2018;41:782-8.
 17 American Diabetes A. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S173-S81.
 18 Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care* 2011;34:1295-300.
 19 Giusti V, Theytaz F, Di Vetta V, et al. Energy and macronutrient intake after gastric bypass for morbid obesity: a 3-y observational study focused on protein

consumption. *Am J Clin Nutr* 2016;103:18-24.
 20 Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009;32:2133-5.
 21 Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 2013;23:93-102.
 22 Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:305-12.
 23 Shah A, Levesque K, Pierini E, et al. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1018-23.
 24 Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:549-59.

* à lire

** à lire absolument

Nouveautés dans la stéatose non alcoolique du foie (NAFLD)

Drs MOHAMMED BARIGOU^a, LUCIE FAVRE^a, MONTSERRAT FRAGA^b et FLORENT ARTRU^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 586-91

La maladie stéatosique non alcoolique du foie (NAFLD) est l'une des atteintes hépatiques les plus prévalentes dans le monde avec une épidémiologie corrélée à celles de l'obésité et du syndrome métabolique. La dernière décennie a connu des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie en mettant en lien des facteurs environnementaux, génétiques et microbiotiques, ainsi que dans la terminologie de la maladie, ses classifications et ses moyens diagnostiques et thérapeutiques. Le but de cet article est de résumer les avancées récentes dans le domaine de la NAFLD, sur le point de devenir la première cause de cirrhose et de transplantation hépatique dans le monde.

New trends in non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most prevalent liver diseases with an epidemiology correlated to obesity and metabolic syndrome. The last decade was rich of significant advances in understanding the pathophysiology of the disease, linking environmental elements, genetic factors and microbiota modifications, as well as in staging, screening and therapeutic development. The purpose of this article is to summarize recent advances in the field of NAFLD, on her way to become the first cause of cirrhosis and liver transplantation worldwide.

INTRODUCTION

La stéatose non alcoolique du foie, traduction de l'anglais *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), est une maladie métabolique liée à l'accumulation de graisse au niveau hépatique. On parle de stéatose hépatique dès lors que la charge en graisse du foie représente plus de 5% du volume hépatique.¹ La NAFLD représente un spectre de maladies hépatiques pouvant évoluer de la stéatose isolée sans fibrose à une fibrose étendue du foie (cirrhose dite alors «métabolique»). À chaque stade de la maladie, des lésions inflammatoires de stéatohépatite peuvent être observées.² La dernière décennie a connu des avancées dans la connaissance de la NAFLD et nous en résumons l'essentiel dans cet article.

NOUVELLES DÉFINITIONS ET NOMENCLATURE

Les récentes recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et de l'European Association

for the Study of the Liver (EASL) ont introduit une nomenclature permettant de faire le lien entre lésions histologiques et stade d'évolution de la maladie (**tableau 1**).^{3,4} La NAFLD englobe les différents stades de la maladie et seule la biopsie hépatique permet à ce jour de préciser avec exactitude le stade d'évolution.

NOUVELLES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La NAFLD est l'une des maladies hépatiques les plus fréquentes avec une prévalence mondiale passée de 15% en 2005 à 24% en 2016.⁵ Il existe une variabilité ethnique expliquant une prévalence plus faible en Europe par rapport au reste du monde. On observe une évolution épidémiologique parallèle à celle de l'obésité, mais la NAFLD peut également affecter des patients avec un IMC normal dans le cadre d'une «Lean-NAFLD». Les modèles statistiques prédictifs appliqués à l'épidémiologie de la NAFLD estiment qu'elle pourrait devenir la première cause de cirrhose et de transplantation hépatique dans le monde d'ici 2030.⁶

NOUVEAUX MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La NAFLD fait partie du spectre de l'insulinorésistance et est liée au syndrome métabolique. La répartition des graisses au niveau corporel tend à suivre un continuum anabolique avec, après saturation du tissu graisseux sous-cutané, une accumulation de tissu adipeux au niveau intra-abdominal et plus particulièrement au niveau hépatique.⁷ Des différences

	TABLEAU 1	Définitions et nomenclature internationale utilisée dans la NAFLD	
NAFL: nonalcoholic fatty liver; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; NASH: nonalcoholic steatohepatitis ou stéatohépatite.			
NAFLD		Ce terme englobe les divers stades de la maladie et ses lésions histologiques.	
NAFL		Présence d'une stéatose isolée concernant plus de 5% de volume hépatique, en l'absence de lésions inflammatoires, et sans fibrose concomitante	
NASH		Présence d'une stéatose associée à des lésions inflammatoires, avec ou sans fibrose	
Fibrose hépatique		La NASH s'associe au développement d'une fibrose. La fibrose est, sur le plan histologique, la traduction caractéristique des atteintes hépatiques chroniques et demeure l'élément de sévérité histologique dans la NAFLD. ²⁸ Différents scores permettent d'estimer la gravité de la fibrose hépatique et ainsi de suivre son évolution sous traitement (tableau 2)	

^a Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

^b Service de gastroentérologie et hépatologie, CHUV, 1011 Lausanne
mohammed.barigou@chuv.ch | lucie.favre@chuv.ch | florent.artru@chuv.ch
montserrat.fraga@chuv.ch

TABLEAU 2 Score S.A.F (stéatose - activité - fibrose, dit score de Beaujon)

Le score de stéatose va de 0 à 3: S0 < 5 %; S1: 5 à 33 %; S2: 34 à 66 %; S3: > 67 %. Le grade d'activité (A), de A0 à A4, est calculé en additionnant les grades de ballonisation et d'inflammation lobulaire. Le score de fibrose va de 0 à 4. NAFL: nonalcoholic fatty liver; NASH: nonalcoholic steatohepatitis.

Stéatose	Ballonisation	Inflammation lobulaire	Diagnostic	Fibrose (0-4)
S1,2,3	0	0	NAFL	0 Pas de fibrose
		1	NAFL	1 Fibrose périportale ou péri-sinusoidale
		2	NAFL	A Fibrose péri-sinusoidale légère
	1	0	NAFL	B Fibrose péri-sinusoidale modérée
		1	NASH	C Fibrose portale/périportale
		2	NASH	2 Fibrose péri-sinusoidale et périportale
	2	0	NAFL	3 Fibrose en pont
		1	NASH	4 Cirrhose
		2	NASH	

(Adapté de réf.²⁹).

ethniques dans la susceptibilité à l'accumulation de graisse intraviscérale explique que certaines populations, telles que la population asiatique, présentent un risque accru de développer une NAFLD et d'autres signes d'insulinorésistance pour des prises de poids modérées.⁸

Sur le plan pathogénique, la perturbation de la balance anabolisme/catabolisme des acides gras au niveau hépatique, précipitée par l'insulinorésistance, est à l'origine de la NAFLD. Le stress oxydatif et l'apoptose qui en résultent génèrent une réponse tissulaire locale, caractérisée par l'activation macrophagique et des cellules stellaires jusque-là quiescentes dont la transformation en myofibroblastes est à l'origine du dépôt de matrice extracellulaire fibreuse. La fibrose est une réponse commune aux maladies hépatiques chroniques avancées. Elle altère les fonctions métaboliques et autres fonctions homéostatiques du parenchyme, perturbe la circulation sanguine hépatique et établit un environnement inflammatoire et

tumorigène. En conséquence, la fibrose hépatique peut évoluer vers une cirrhose du foie et favorise le développement de carcinome hépatocellulaire (figure 1).

Dans ce processus complexe peuvent être impliqués des facteurs génétiques, en particulier les gènes *PNPLA3* et *TM6SF2*,^{1,9} ainsi que des perturbations du microbiote intestinal similaires à celles notées dans le diabète de type 2 (DT2).¹⁰

FAUT-IL DÉPISTER LA NAFLD ET CHEZ QUI?

Les sociétés européennes d'hépatologie, de diabétologie et d'obésité ont proposé récemment des recommandations conjointes de prise en charge diagnostique de la NAFLD.⁴ Elles retiennent l'indication à effectuer un dépistage à l'aide d'un dosage des enzymes hépatiques et d'une échographie hépatique chez les patients présentant un DT2, une obésité ou un syndrome métabolique. En cas d'anomalie observée, des examens non invasifs sériques ou élastométriques permettant de dépister la présence d'une fibrose hépatique associée sont proposés. Devant la suspicion d'une fibrose hépatique associée et/ou d'incertitude, le patient devra être adressé en consultation spécialisée d'hépatologie (figure 2).

COMMENT DIAGNOSTIQUER LA NAFLD ET AVEC QUELS OUTILS?

Le diagnostic de la NAFLD est un diagnostic d'exclusion et n'est retenu qu'après avoir écarté les autres causes de perturbations du bilan hépatique. Dans la démarche diagnostique de la NAFLD, la recherche d'éléments en faveur d'une fibrose hépatique, élément pronostique et marqueur de sévérité de la maladie, est essentielle afin de déterminer l'utilité d'une biopsie hépatique. En effet, l'examen histologique de la biopsie hépatique reste l'examen de référence pour le diagnostic de la NAFLD. Son indication est toutefois réservée aux situations dans lesquelles les moyens non invasifs ne permettent pas d'éliminer les autres hépatopathies, ou en cas de suspicion d'une NAFLD à un stade de fibrose avancée. Dans le but de minimiser la variabilité interobservateurs, des scores

FIG 1 Différents stades d'évolution de la maladie NAFLD et facteurs influençant cette progression

aGLP1: agonistes du glucagon like peptide 1; Ag PPAR γ : agonistes du peroxydome proliferator-activated receptors γ ; CHC: carcinome hépatocellulaire; Chir: chirurgie; DT2: diabète de type 2; FGF: fibroblast growth factor; FXR: farnesoid X receptor; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease PNPLA3: patatin-like phospholipase domain-containing protein 3; Sd: syndrome; TM6SF2: transmembrane 6 Superfamily Member 2.

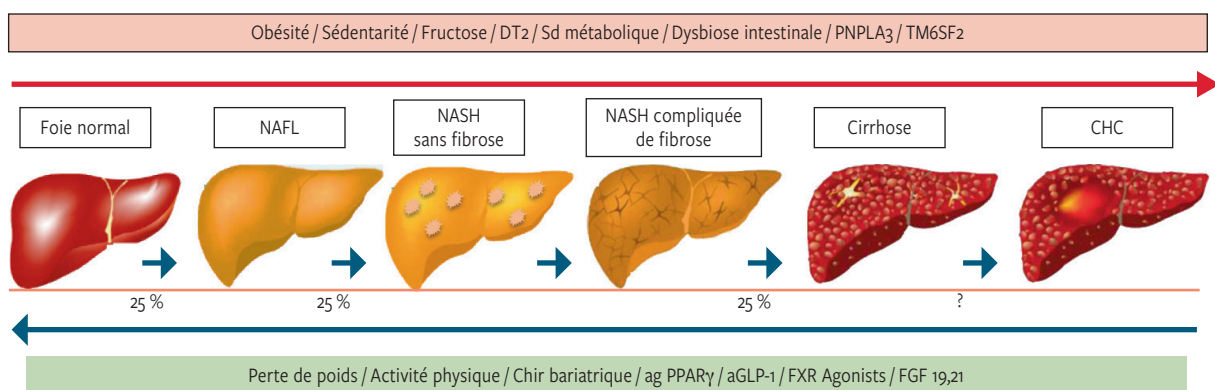
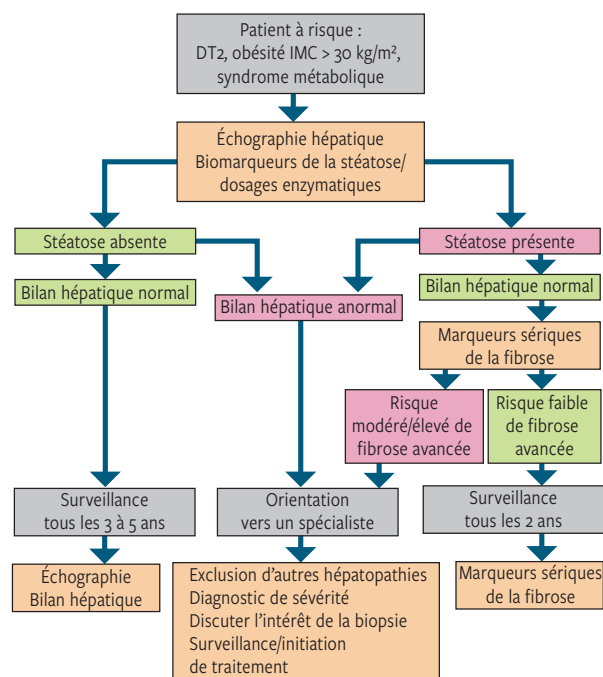


FIG 2 Algorithme de prise en charge de la NAFLD

DT2: diabète de type 2; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease.



(Adaptée de réf.4).

histologiques ont été créés parmi lesquels le score de Beaujon ou score «Stéatose, activité, fibrose» (S.A.F.) qui tient compte de 3 critères : la stéatose, l'activité inflammatoire basée sur la ballonnisation hépatocytaire et l'inflammation lobulaire, ainsi que la fibrose. À partir de ce score, un algorithme (tableau 2) a été proposé permettant la classification dichotomique d'une biopsie dans les groupes NAFL (stéatose simple) ou NASH (stéatohépatite non alcoolique).

Dans les situations où la biopsie hépatique n'est pas indiquée, il est recommandé de poursuivre la réalisation itérative d'examen non invasifs de dépistage de la fibrose. Les principaux examens non invasifs recommandés par les sociétés d'hépatologie et utilisés en pratique clinique sont résumés dans le tableau 3.

QU'EN EST-IL DE LA PRISE EN CHARGE?

Durant la dernière décennie, plus de 400 essais cliniques ont été menés sur la NAFLD, mais ces recherches n'ont eu que peu d'impact sur les recommandations thérapeutiques. Cela s'explique par l'échec de plusieurs molécules à atteindre les objectifs primaires fixés pour le traitement de la NAFLD, en particulier la régression de la fibrose hépatique.

Première recommandation : perdre 7 à 10% de son poids

Les règles hygiéno-diététiques (RHD) restent la pierre angulaire du traitement de la NAFLD. Une perte de poids de 7 à 10% peut permettre une inversion du processus fibrosant.¹¹

Diététique

L'AASLD suggère de restreindre l'apport calorique de 30% afin d'améliorer l'insulinorésistance et de diminuer la stéatose hépatique. Les essais randomisés contrôlés n'ont pas montré qu'une restriction en hydrates de carbone était plus efficace qu'un régime limité en graisses. Le régime méditerranéen pourrait apporter un bénéfice supérieur dans la NAFLD en comparaison à un régime hypocalorique classique.^{3,12} Le fructose, qui bénéficie d'un transport facilité au niveau hépatique via le transporteur de glucose 2 (GLUT2), favorise la stéatose et sa consommation doit être évitée.¹³

Activité physique

Dans le contexte de la NAFLD, une activité physique régulière, de type aérobie, d'au moins 150 minutes par semaine est recommandée. Cette recommandation se base sur les résultats d'une étude relevant une amélioration significative des marqueurs non invasifs de la stéatose hépatique associée à l'exercice aérobie, en particulier si la durée hebdomadaire dépassait le seuil des 150 minutes.¹⁴ À ce jour, il n'y a pas d'essais cliniques randomisés contrôlés évaluant l'évolution histologique de la NAFLD en fonction de l'intensité et de la durée de l'activité physique.

Traitements pharmacologiques (tableau 4)

Les données de la littérature montrent que seuls 10% des sujets parviennent à atteindre l'objectif de perte pondérale de 7 à 10% recommandé par l'AASLD et à le maintenir. La majorité des patients avec une NAFLD serait donc exposée aux risques d'échec thérapeutique et, en l'absence d'intervention pharmacologique, de progression de la maladie. De fait,

TABLEAU 3 Principaux examens non invasifs recommandés par l'AASLD/EASL/NICE et utilisés en pratique clinique^{3,4}

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; FIB-4: Fibrosis 4 Score; NAFL: nonalcoholic fatty liver; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; NFS: NAFLD Fibrosis Score; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; VCTE: Vibration Controlled Transient.	
NFS et FIB-4	Scores clinico-biologiques combinant divers paramètres: ASAT/ALAT, taux de plaquettes, âge, IMC, etc. Dans une méta-analyse récente, Musso et coll. ont rapporté une valeur prédictive négative de 90 % pour le diagnostic de fibrose lorsque le NFS est < -1,455; un score > 0,676 présenterait par contre une valeur prédictive positive de 90 % pour le diagnostic d'une fibrose avancée ³⁰
Enhanced Liver Fibrosis Panel	Ce panel a été adopté par l'EASL dans le cadre du diagnostic de la NAFLD. Il se compose de 3 biomarqueurs plasmatiques: acide hyaluronique, inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase 1 et le peptide N-terminal procollagène. Ce panel a montré une sensibilité de 80 % et une spécificité de 90 % pour le diagnostic de fibrose aux stades III et IV ³
FibroScan: VCTE	Depuis son développement dans le début des années 2000, le FibroScan a gagné progressivement sa place comme examen de référence dans le dépistage de la fibrose hépatique pour diverses hépatopathies chroniques. Dans le cas de fibrose se développant sur une NASH, le FibroScan a démontré d'excellentes performances, avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 77 % pour le diagnostic de fibrose avancée en utilisant le cut-off de 9,9 kPa ³¹⁻³³

TABLEAU 4 Résumé des principaux traitements testés dans la NAFLD/NASH

Efficacité: ++: bon niveau d'évidence ; +: niveau d'évidence modéré (absence de RCT, ou essai clinique phase II seulement) ; -: absence d'évidence ; NA: pas de données disponibles.
 Disponibilité: +: Traitement disponible; -: traitement non disponible.
 Code couleur: Vert: profil de sécurité favorable (voir commentaire spécifique); Orange: profil de sécurité peu favorable ou défavorable (voir commentaire spécifique); Jaune: absence de données de sécurité suffisantes.
 aGLP1: agoniste du glucagon like peptide 1; AMM: autorisation de mise sur le marché; CBP: cirrhose biliaire primitive; FGF: fibroblast growth factor; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptors γ .

Traitements	Efficacité contre la stéatose	Efficacité contre l'inflammation	Efficacité contre la fibrose	Sécurité au long cours	Disponibilité
Règles diététiques + 150 minutes d'activité physique par semaine ²²⁻²⁶	++	+	NA	Pas de risque	+
Liraglutide (aGLP-1) ¹⁹⁻²¹	++	+	+	Sécurité cardiovasculaire dans l'étude LEADER	+ AMM pour le DT2 Hors AMM pour la NASH
Chirurgie bariatrique ^{26,27}	++	++	++	Suivi nécessaire au long cours après chirurgie bariatrique	+ Condition: IMC \geq 35 kg/m ²
Agonistes du PPAR γ ^{17,34}	++	++	++	Risque de cancer de la vessie Durée recommandée < 2 ans	+ AMM pour le DT2 Hors AMM pour NASH
Vitamine E 800 UI ^{15,16}	++	++	-	Risque de cancer pulmonaire et de la prostate controversé	+ Catégorie remboursement D
Acide obéticholique ²²	++	++	++	Prurit chez +50 % des patients	+ AMM pour la CBP Hors AMM pour la NASH
FGF19 ^{23,24}	++	+	+	NA	-
FGF21 ²⁵	++	+	+	NA	-

plusieurs molécules ont été testées pour le traitement de la NAFLD.

Vitamine E

Plusieurs essais cliniques ont étudié l'effet antioxydant de la vitamine E dans la NAFLD, dont le stress oxydatif fait partie intégrante de sa physiopathologie. Dans l'essai PIVENS,¹⁵ il était rapporté un bénéfice sur les marqueurs non invasifs de la NASH ainsi que sur le plan histologique avec une réduction de l'inflammation lobulaire, cependant sans effet sur la fibrose. Le dosage de la vitamine E et les formes d'administration diffèrent selon les études, mais nous retiendrons l'effet positif obtenu à la dose orale de 800 UI par jour.¹⁵ L'AASLD et l'EASL suggèrent la vitamine E comme traitement potentiel à court terme de la NASH chez les sujets non diabétiques. Il est à noter que certaines études ont montré une augmentation modérée mais significative du risque néoplasique, en particulier prostatique, chez des patients supplémentés au long cours en vitamine E. Même si d'autres études n'ont pas confirmé cette association, ces données freinent l'utilisation de la vitamine E en pratique clinique.¹⁶

Metformine

Une méta-analyse récente rapporte l'efficacité de cet agent insulinosensibilisateur le plus prescrit au monde dans l'amélioration des critères non invasifs biochimiques et métaboliques de la NAFLD sans réponse histologique prouvée. Ce traitement est cependant souvent poursuivi du fait de la nécessité du contrôle des paramètres métaboliques en particulier chez les patients avec un DT2 et une NAFLD exposés à un haut risque cardiovasculaire.

Agonistes du PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ)

Les agonistes du PPAR γ sont des insulinosensibilisateurs utilisés de longue date dans le traitement du DT2. Deux essais randomisés contrôlés versus placebo ont démontré l'efficacité de la pioglitazone sur la fibrose chez les patients atteints de DT2 ou pré-DT2 avec NAFLD. Ce bénéfice est à mettre en balance avec une prise de poids attendue de plus de 2,5 kg en moyenne^{17,18} et du risque de carcinome vésical, qui est dépendant de la dose et de la durée du traitement. L'AASLD et l'EASL suggèrent la possibilité d'utiliser la pioglitazone chez les patients avec un DT2 et une NASH.

Analogues du GLP-1 : l'espoir d'un traitement efficace et sûr

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone intestinale agissant sur diverses cibles, dont le pancréas, l'estomac, le foie et l'hypothalamus. Elle participe notamment à la régulation du métabolisme énergétique. Des récepteurs du GLP-1 sont présents au niveau hépatique et la sécrétion de GLP-1 est diminuée en cas de NAFLD. Le liraglutide, un analogue du GLP-1, a été testé dans l'indication de la NAFLD. Les études ayant évalué son efficacité versus placebo, LEAD 2 et LEAN, ont respectivement duré 26 et 48 semaines, avec des évaluations non invasives pour la première et histologiques pour la seconde. Une réduction de la stéatose hépatique et de la cytolysse a été montrée dans LEAD 2. L'étude LEAN a présenté une résolution histologique de la NASH chez 39% des patients traités par liraglutide alors qu'elle n'était que de 9% dans le groupe placebo (p = 0,019), ainsi qu'une réduction significative de la fibrose.^{19,20} Les agonistes du GLP-1 ont bénéficié d'études évaluant leur sécurité (phases III et IV) chez les patients avec un DT2, qui ont prouvé leurs bénéfices cardio-

vasculaire, métabolique et rénal avec des effets indésirables digestifs souvent bénins et transitoires.²¹ Cela en fait une classe thérapeutique prometteuse pour la NAFLD et un traitement à proposer aux patients avec NAFLD et DT2. En attendant les études de phase III, les analogues du GLP-1 ne bénéficient pas d'autorisation de mise sur le marché pour la NAFLD.

Acide obéticholique

L'action des acides biliaires sur leur récepteur hépatique et intestinal (*Farnesoid X receptor* (FXR)) favorise la sécrétion intestinale et hépatique d'une hormone, le *Fibroblast growth factor 19* (FGF19), qui, via son action sur le récepteur FGF4 (FGFR4), induit la glycogénogenèse et active la β -oxydation des acides gras hépatiques. L'acide obéticholique (OCA), puissant agoniste du FXR, a montré en analyse intermédiaire de l'essai de phase III Regenerate, mené chez 931 patients avec une NASH et une fibrose stade 1 à 3, une régression histologique de la fibrose de plus de 1 point chez 23% des patients traités par 25 mg d'OCA versus 12% chez les patients sous placebo ($p = 0,0002$).²² On notera un nombre important d'interruptions de traitement liées aux effets secondaires de l'OCA, en particulier le prurit, chez près de 51% des patients.

Analogues des FGF19 et 21

FGF19

Un essai randomisé contrôlé de phase II versus placebo a testé l'efficacité du NGM282, un analogue du FGF19, sur les critères de jugement non invasifs de la NAFLD. Il a permis de montrer une réduction de la stéatose hépatique supérieure à 5% chez 75% des patients recevant le NGM282.²³ Dans un autre essai non contrôlé testant le NGM282 aux doses de 1 et 3 mg/jour pendant 12 semaines, il a été décrit une réduction significative de la fibrose hépatique sur les biopsies chez, respectivement, 25 et 42% des patients.²⁴

FGF21

Hépatokine aux effets métaboliques multiples, le FGF21 participe à la balance faim/satiété, à l'insulinosensibilité et à la régulation du métabolisme énergétique, ce qui en fait une cible thérapeutique pour le syndrome métabolique. Son analogue, la pegbelfermina, a été testé dans un essai randomisé contrôlé de phase II et a démontré son efficacité dans l'amélioration des critères non invasifs de la NAFLD, avec une réduction significative de la graisse intrahépatique de respectivement 6,8 et 5,2% en moyenne à la dose de 10 mg/jour et 20 mg/semaine versus 3% sous placebo ($p = 0,004$).²⁵

Les analogues des FGF19 et 21 font partie des traitements prometteurs de la NAFLD, en attendant les essais de phase III.

La chirurgie bariatrique, une arme très efficace pour des patients sélectionnés!

L'association épidémiologique entre l'obésité et la NAFLD fait de la chirurgie bariatrique une option thérapeutique de choix chez les patients présentant une fibrose avancée avec échec des mesures hygiéno-diététiques. Une revue systématique récente de 12 études rapportant les histologies préopératoires et à 1 an postopératoires de biopsies hépatiques de patients bariatriques a montré une régression postopératoire de la fibrose de 11,9%.²⁶ Dans une étude plus récente chez

109 patients avec une NASH prouvée par biopsie, la chirurgie bariatrique a aussi produit une rémission histologique chez près de 85% des individus après 1 an de suivi. Il s'agit donc d'une bonne option thérapeutique chez des patients sélectionnés présentant une NASH associée à une obésité sévère avec échec des mesures hygiéno-diététiques.²⁷ À ce jour, aucun essai randomisé contrôlé n'a comparé les méthodes chirurgicales entre elles ou avec des traitements pharmacologiques dans la prise en charge de la NAFLD. L'indication de la chirurgie bariatrique au stade de cirrhose compensée sans hypertension portale significative est en cours d'évaluation.

QUELLES PERSPECTIVES POUR LES PROCHAINES ANNÉES?

Un meilleur dépistage de la NAFLD

Quelles populations cibler et par quels moyens? Il faudra répondre à ces deux questions au plus vite face à l'épidémiologie actuelle de la NAFLD. Les médecins traitants auront à relever le défi de la décennie future et devront intégrer la NAFLD au même rang que le DT2 ou l'obésité parmi les maladies chroniques à dépister, suivre et traiter en l'absence de fibrose hépatique significative. De meilleures collaborations interdisciplinaires doivent en ce sens être développées. Il est également nécessaire d'informer les patients à risque, éventuellement par le biais de programmes d'éducation thérapeutique, sur les dangers de la NAFLD et ses moyens de prévention.

Une amélioration de la prise en charge de la NASH pour prévenir le stade de fibrose

Agir plus tôt et plus vite. Les cas avec une fibrose significative relèvent de suivi pluridisciplinaire : hépatologues, endocrinologues, diététiciens.

Des thérapeutiques efficaces et sûres

La décennie à venir nous offre l'espoir de pouvoir utiliser les analogues du GLP-1, possiblement les analogues des FGF19 et 21 et de positionner ces traitements par rapport à la chirurgie bariatrique chez les patients avec fibrose hépatique significative.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il est recommandé de dépister la NAFLD chez les patients présentant un syndrome métabolique, un DT2 ou une obésité par des bilans enzymatiques et l'US hépatique
- Le diagnostic de NAFLD est un diagnostic d'élimination. La fibrose hépatique en est un élément pronostique majeur. La biopsie hépatique est indiquée dans le cas de suspicion de fibrose avancée ou pour écarter d'autres hépatopathies
- Activité physique et diététique sont la pierre angulaire du traitement de la NAFLD. Objectif : perdre 7 à 10% du poids initial
- Traitements : privilégier les analogues du GLP-1 chez les DT2 avec une NAFLD. La chirurgie bariatrique est une option de choix chez les obèses avec un IMC ≥ 35 kg/m² et une NASH avancée

- 1 ** Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20.
- 2 ** Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:196-205.
- 3 ** Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
- 4 ** EASL, EASD, EASO. EASL – EASD – EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
- 5 ** Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- 6 Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123-33.
- 7 Ali AT, Ferris WF, Naran NH, Crowther NJ. Insulin resistance in the control of body fat distribution: a new hypothesis. *Horm Metab Res* 2011;43:77-80.
- 8 Jang S, Lee CH, Choi KM, et al. Correlation of fatty liver and abdominal fat distribution using a simple fat computed tomography protocol. *World J Gastroenterol* 2011;17:3335-41.
- 9 Dai G, Liu P, Li X, Zhou X, He S. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Susceptibility and severity: a meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e14324.
- 10 Jiang W, Wu N, Wang X, et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2015;5:1-7.
- 11 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5.
- 12 Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011;53:1504-14.
- 13 Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:1282-93.
- 14 George AS, Bauman A, Johnston A, et al. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68-76.
- 15 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
- 16 Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al. The SU.VI.MAX study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
- 17 Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
- 18 Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
- 19 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled Phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
- 20 Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:407-15.
- 21 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- 22 Younossi Z, Ratziu V, Loomba R, et al. OTU-14 positive results from REGENERATE: a phase 3 international, randomized, placebo-controlled study evaluating obeticholic acid treatment for NASH. *Gut* 2019;68(Suppl.2):A108-A108.
- 23 Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:1174-85.
- 24 Harrison SA, Rossi SJ, Paredes AH, et al. NGM282 improves liver fibrosis and histology in 12 weeks in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019; epub ahead of print.
- 25 Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet* 2018;392:2705-17.
- 26 Bower G, Toma T, Harling L, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg* 2015;25:2280-9.
- 27 Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-88.
- 28 Weiskirchen R, Tacke F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies. *Dig Dis* 2016;34:410-22.
- 29 Bedossa P. Utility and appropriateness of the Fatty Liver Inhibition of Progression (FLIP) algorithm and Steatosis, Activity, and Fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565-75.
- 30 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
- 31 Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:677-84.
- 32 Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Natta MLV, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67:134-44.
- 33 EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
- 34 Davidson MB, Pan D. An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug's effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;135:102-10.

* à lire
** à lire absolument

Hypophosphatémie après perfusion de fer: pouvons-nous encore l'ignorer?

Dr STEFANO SCARDIA^a, Pr OLIVIER BONNY^b et Dr LUCIE FAVRE^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 592-5

La survenue d'une hypophosphatémie après une perfusion de fer est connue de longue date mais n'a que depuis peu suscité des inquiétudes cliniques. L'élucidation des mécanismes physiologiques à l'origine de cet effet indésirable, impliquant le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), et les rapports de cas toujours plus nombreux quant aux conséquences potentiellement graves sur le métabolisme osseux ont récemment soulevé des préoccupations probablement justifiées. Dans cet article, nous résumons les mécanismes de régulation du phosphate et la manière dont le fer par voie intraveineuse peut induire un déficit en phosphate, ainsi que les précautions et traitements à mettre en œuvre pour le prévenir.

Hypophosphatemia after iron infusion: can we still ignore it?

The occurrence of hypophosphatemia after iron infusion has been known for a long time but has only recently led to clinical concerns. It was considered to be of low clinical importance. The elucidation of the physiological mechanisms responsible for this effect, involving FGF23 and the ever-increasing number of cases with regard to the potentially very serious consequences on bone metabolism have recently raised probably justified concerns. In this article, we summarize the mechanisms of phosphate homeostasis, how intravenous iron can induce a phosphate deficiency and what precautions and treatments needs to be undertaken to prevent it.

INTRODUCTION

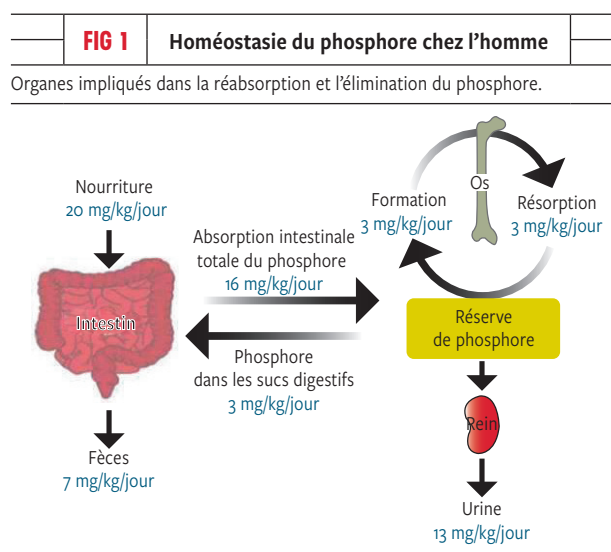
Le phosphore joue un rôle déterminant dans divers processus biologiques notamment le métabolisme énergétique, la signalisation cellulaire, la fonction membranaire, la synthèse d'acides nucléiques et la minéralisation osseuse.¹⁻³ Dans le sérum, il est présent essentiellement sous forme inorganique (phosphate inorganique (Pi)) et sa concentration est maintenue de manière précise. En raison de l'importance du Pi dans plusieurs processus biologiques, une diminution sévère de sa concentration sérique peut provoquer des manifestations cliniques dont les mieux documentées sont une diminution de la contractilité musculaire pouvant mener à des insuffisances cardiaques et respiratoires aiguës, à un dysfonctionnement du système immunitaire ou à une hémolyse.⁴ Une hypophosphatémie chronique entraîne une altération de la minéralisation osseuse, un rachitisme ou une ostéomalacie et un risque de fracture.³ Par ailleurs, des concentrations sériques élevées

de Pi contribuent à la pathogenèse de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique.^{2,5}

HOMÉOSTASIE DU PHOSPHATE

Le phosphate est présent essentiellement dans les protéines d'origine animale (viande, poisson, produits laitiers), ainsi que dans certaines céréales. Des apports alimentaires équilibrés procurent 1000 à 2000 mg de phosphate par jour dont 60% seront absorbés au niveau de l'intestin grêle, passivement par diffusion paracellulaire ou par transport cellulaire actif médié par le cotransporteur sodium-phosphate de type 2b (NaPi-2b).² L'expression de ce dernier est augmentée par des apports faibles en phosphate et par la 1,25 (OH)₂ vitamine D.

Le phosphate est filtré au niveau rénal et son excrétion est étroitement régulée en fonction des besoins de l'organisme (figure 1). La quantité de Pi absorbée dans l'intestin équivaut à la quantité excrétée dans l'urine dans une situation d'équilibre et d'apports alimentaires adéquats. La plus grande partie du phosphate est réabsorbée au niveau du tubule proximal par les cotransporteurs NaPi-2a et NaPi-2c. De nombreux facteurs influencent la réabsorption du phosphate au niveau rénal (tableau 1). Parmi ces derniers, la parathormone (PTH) diminue l'expression et induit l'internalisation des cotransporteurs NaPi-2a, réduisant ainsi la réabsorption rénale de phosphate dans le tubule proximal rénal.



(Selon réf.2).

^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

^bService de néphrologie et d'hypertension, CHUV, 1011 Lausanne

stefano.scardia@chuv.ch | olivier.bonny@chuv.ch | lucie.favre@chuv.ch

TABEAU 1 Facteurs qui influencent la réabsorption du phosphate au niveau rénal

Pi: phosphate inorganique; PTH: parathormone; FGF23: facteur de croissance des fibroblastes 23; SFRP4: Secreted Frizzled-Related Protein 4 – protéine 4 apparentée aux frisottis sécrétés; FGF7: facteur de croissance des fibroblastes 7; MEPE: Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein – phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle.

Facteurs qui augmentent la réabsorption du Pi

- Hypophosphatémie
- Hypoparathyroïdie
- Vitamine D
- Hypovolémie
- Hypocalcémie
- Hypocapnie
- Acidose métabolique

Facteurs qui réduisent la réabsorption du Pi

- Hyperphosphatémie
- PTH
- Hypervolémie
- Hypercalcémie
- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- Dopamine
- Glucose et alanine
- Alcalose métabolique
- Inhibiteurs métaboliques (ex.: arséniate)
- Phosphatonines (FGF23, SFRP4, MEPE, FGF7)

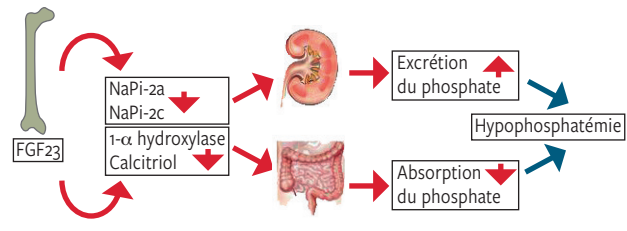
Toutefois, des tableaux cliniques d'hypophosphatémie profonde avec excrétion urinaire de phosphate inappropriée en l'absence d'hyperparathyroïdie, telle que l'ostéomalacie oncogénique⁶ ou le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant⁷⁻⁹ ont fait évoquer l'existence de facteurs stimulant l'élimination urinaire de phosphate autre que la PTH.² Le premier facteur identifié fut le FGF23. Il est produit essentiellement par les ostéoblastes et les ostéocytes en réponse à une stimulation par la 1,25 (OH)₂ vitamine D ou à un taux plasmatique élevé de phosphate et agit sur les organes périphériques via son récepteur de facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). Afin d'activer les FGFR, la présence du corécepteur α -Klotho est nécessaire. Dans le rein, l'activation du FGFR/ α -Klotho par le FGF23 provoque une diminution de l'expression des cotransporteurs apicaux NaPi-2a et NaPi-2c au niveau du tubule proximal, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate.² De plus, le FGF23 diminue la production de calcitriol en inhibant l'expression de la vitamine D 1- α -hydroxylase avec comme conséquence une diminution de l'absorption intestinale de calcium mais également de phosphate (figure 2).

HYPOPHOSPHATÉMIE APRÈS PERFUSION DE FER

La déplétion martiale représente le déficit nutritionnel le plus répandu dans le monde. Le remplacement du fer par voie orale est le traitement considéré en première intention puisqu'il est facile et peu onéreux. Cependant, une absorption gastro-intestinale insuffisante et des effets indésirables fréquents limitent l'efficacité et l'adhésion au traitement. Au cours des vingt dernières années, l'administration parentérale de fer s'est donc largement répandue.¹⁰ Les premières préparations de fer injectables, tel le fer dextran de haut poids moléculaire comportaient un risque de réaction d'hypersensibilité sévère, dont l'anaphylaxie. Par la suite, de

FIG 2 Homéostasie du phosphate

FGF23: facteur de croissance des fibroblastes 23; NaPi-2a: cotransporteur sodium-phosphate de type 2a; NaPi-2c: cotransporteur sodium-phosphate de type 2c; ↑: augmentation; ↓: diminution.



nouvelles formulations ont été développées comme le fer saccharose (Venofer) et plus récemment le carboxymaltose ferrique (Ferinject). Cette dernière substance a permis l'administration de doses supérieures aux formulations plus anciennes avec une réduction du risque de réactions secondaires, notamment d'anaphylaxie. L'utilisation de fer carboxymaltose s'est donc progressivement étendue au détriment du fer sucrose qui possède un pH plus élevé, une osmolarité plus importante et implique ainsi un risque plus marqué d'irritation intravasculaire ou de nécrose en cas d'extravasation. Dans les deux principales études (FAIR-HF et CONFIRM-HF), aucune réaction allergique grave après l'administration intraveineuse de carboxymaltose ferrique n'a été constatée.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs publications ont relevé le risque d'une hypophosphatémie secondaire à l'utilisation du fer injectable, sans toutefois susciter un alarmisme excessif. Cette relative indolence s'explique par l'absence de corrélation clinique marquée chez des patients pour la plupart asymptomatiques ou présentant des symptômes non spécifiques (asthénie, faiblesse), de la possible autolimitation de cet effet et de la fréquence non connue de cet événement.

Plus récemment, une étude randomisée, multicentrique en double aveugle portant sur près de 2000 patients¹¹ et comparant l'utilisation de carboxymaltose ferrique et de ferumoxytol, a montré que l'incidence d'hypophosphatémie (définie par une concentration sérique < 0,65 mmol/l) était de 51% dans le groupe carboxymaltose ferrique alors qu'elle n'était que de 0,9% dans l'autre groupe. Le nadir était observé 14 jours après la perfusion et, 5 semaines après le traitement, 30% des patients présentaient encore une hypophosphatémie.

Les mécanismes impliqués dans l'hypophosphatémie induite par le fer ont été partiellement élucidés il y a peu de temps¹² et le FGF23 y joue un rôle essentiel. Ainsi, certaines formulations de fer injectable, en particulier le carboxymaltose ferrique, augmentent le taux de FGF23 intact et biologiquement actif (iFGF23).¹³ L'hypophosphatémie persiste après le pic de l'iFGF23 probablement en raison de la diminution du calcitriol et de la baisse de calcémie qui précipitent une hyperparathyroïdie secondaire.¹⁴

Les conséquences cliniques de cet effet secondaire ont été longtemps considérées comme modestes et transitoires. Cependant, récemment plusieurs rapports et séries de cas

ont souligné le risque de complications musculo-squelettiques sévères, d'ostéomalacie ou de fractures de fragilité.^{15,16} Les complications osseuses les plus sévères ont été relevées chez des patients recevant des perfusions de fer répétées et présentant une maladie digestive inflammatoire chronique.^{16,17}

Les conditions cliniques qui favorisent l'apparition de cet effet indésirable n'ont pas été élucidées, mais certains éléments sont plus fréquemment retrouvés dans la littérature, tels que les perfusions répétées de fer, la dose prescrite ou la présence d'une malnutrition (tableau 2).^{13,15,18-20} Le fait d'avoir une insuffisance rénale est par contre protecteur, probablement par la relative résistance du rein à l'action du FGF23 (par la diminution de Klotho) et la réduction de la filtration du phosphate.

CHIRURGIE BARIATRIQUE ET HYPHOSPHATÉMIE

Ces dernières années, la chirurgie bariatrique s'est avérée la stratégie la plus efficace pour obtenir une perte de poids significative chez les patients sévèrement obèses. Cependant, les résultats bénéfiques de cette chirurgie ne doivent pas occulter les risques de complications nutritionnelles parmi lesquelles la carence martiale, dont l'incidence après la chirurgie bariatrique varie de 12 à 53%.^{21,22} Elle s'explique par la réduction de l'environnement gastrique acide nécessaire à la réduction de fer ferrique (Fe³⁺) en fer ferreux (Fe²⁺) ainsi que par la faible consommation de produits carnés.

Un traitement prophylactique substitutif en fer est recommandé particulièrement chez les patientes qui ont leurs règles,²³ mais celui-ci est souvent insuffisant et les effets indésirables digestifs provoqués par ce type de traitement sont encore plus importants après une telle chirurgie. De plus, une grande majorité des patients développent d'autres carences dont une hypovitaminose D, une hyperparathyroïdie secondaire ou une hypocalcémie, toutes étant des facteurs favorisant le développement d'une hypophosphatémie.^{13,15,18-20} Le recours au fer injectable est donc fréquent chez ces patients exposés à un risque déjà augmenté de présenter une baisse de la densité minérale osseuse en raison notamment des anomalies du métabolisme phosphocalcique susmentionnées.

TABLEAU 2

Facteurs favorisant une hypophosphatémie après perfusion de fer

- Administration de fer par voie parentérale à long terme ou dose cumulée élevée
- Carence en vitamine D
- Hyperparathyroïdie
- Fractures anciennes par insuffisance osseuse (ostéoporose, radiothérapie antérieure, polyarthrite rhumatoïde, corticothérapie prolongée et modifications mécaniques après une chirurgie de remplacement de la hanche)
- Fonction rénale normale
- Malabsorption
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Hypophosphatémie préexistante
- Utilisation de carboxymaltose ferrique
- Malnutrition
- Hypoferritinémie

(Selon réf. 13,18,19.)

TRAITEMENT D'UNE HYPHOSPHATÉMIE SECONDAIRE À UNE PERFUSION DE FER

La gestion de l'hypophosphatémie secondaire à l'administration du fer parentéral inclut idéalement l'arrêt immédiat des perfusions. En cas d'hypophosphatémie sévère, un traitement de calcitriol par voie orale constitue le pilier du traitement associé à un régime riche en phosphate ou à une substitution orale en phosphate. Le calcitriol facilite l'absorption intestinale du phosphate et du calcium, permettant ainsi de limiter l'hyperparathyroïdie secondaire.²⁴ Toutefois, à hautes doses, il stimule la production de FGF23 et doit donc être administré sous contrôle régulier des taux de phosphate et de calcium. Si les perfusions de fer sont par la suite absolument requises, il faut considérer la prescription de formes alternatives au carboxymaltose ferrique et surveiller la phosphatémie avant et 15 jours après les perfusions.

De manière générale, il n'est pas recommandé de mesurer systématiquement la phosphatémie après une perfusion unique de fer intraveineux. Par contre, en cas de prescriptions répétées, un suivi de la phosphatémie est indiqué.

SUPPLÉMENTATIONS PARENTÉRALES EN FER DISPONIBLES EN SUISSE

En Suisse, trois formulations de fer parentéral sont actuellement disponibles. Comme précédemment discuté, le carboxymaltose ferrique (Ferinject) entraîne un risque important d'hypophosphatémie même chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque particuliers.¹¹ Dans le Compendium, il est signalé qu'une hypophosphatémie, généralement transitoire et sans symptôme clinique, est possible. Il y est toutefois précisé que des cas isolés d'hypophosphatémie nécessitant un traitement ont été rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque connus. Le fer saccharose (Venofer) entraîne un risque modeste d'hypophosphatémie qui n'est pas signalé dans le Compendium. Finalement, le fer isomaltoside (Monofer), récemment introduit sur le marché suisse, peut provoquer une hypophosphatémie transitoire. Une récente étude multicentrique²⁵ comparative dans laquelle les patients recevaient 1000 mg de fer isomaltoside ou cinq perfusions de 200 mg de fer sucrose a montré un risque très faible de réaction d'hypersensibilité dans les deux groupes ainsi qu'un risque faible d'hypophosphatémie (définie par une concentration sérique < 0,65 mmol/l) de 3,9% pour le groupe fer isomaltoside et de 2,3% pour le groupe fer sucrose. Une déclaration systématique des cas sévères d'hypophosphatémie auprès des organes de pharmacovigilance est encouragée afin d'évaluer l'étendue des effets secondaires de ces traitements et d'envisager une possible modification de leur profil de sécurité d'emploi.

CONCLUSION

La survenue d'une hypophosphatémie après perfusion de fer, particulièrement de fer carboxymaltose, n'est désormais plus considérée comme un événement sans conséquence clinique à long terme. Les symptômes cliniques qui y sont associés sont souvent peu spécifiques et peuvent être confondus avec

ceux de la carence martiale sous-jacente, notamment l'asthénie persistante. Les conséquences d'une hypophosphatémie chronique peuvent être peu bruyantes cliniquement mais représenter un risque sévère à terme dans certains cas. Des études supplémentaires seront nécessaires pour élucider le mécanisme exact impliqué dans cette pathologie iatrogène, les facteurs de risque à prendre en considération, ainsi que pour évaluer les conséquences à long terme de perfusions répétées sur le métabolisme osseux.

Le choix de l'utilisation du carboxymaltose ferrique lorsque les perfusions sont réalisées de manière régulière devrait être pesé attentivement par les cliniciens. Des préparations alternatives devraient être envisagées en cas d'administrations impératives et répétées.¹⁸

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'indication à un traitement de fer intraveineux doit être pesée très soigneusement. Les médecins qui prescrivent le carboxymaltose ferrique doivent connaître ses effets secondaires et en particulier informer leurs patients des risques et des conséquences d'une hypophosphatémie secondaire
- Lors de perfusions répétées de carboxymaltose ferrique ou lorsque les patients présentent une pathologie sous-jacente pouvant favoriser la survenue d'une hypophosphatémie, un suivi du taux de phosphate est recommandé
- Les taux de phosphate sérique doivent être mesurés au moins chez les patients symptomatiques après l'administration de perfusion de fer ou avant une nouvelle injection
- En cas de perfusions répétées de fer, une formulation alternative au carboxymaltose ferrique devrait être envisagée

1 Cohen P. The structure and regulation of protein phosphatases. *Annu Rev Biochem* 1989;58:453-508.
 2 **Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007;69:341-59.
 3 Neuman W. Bone material and calcification mechanisms. In: M Urist (éd). *Fundamental and Clinical Bone Physiology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1980, p. 83-107.
 4 Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1980;137:203-20.
 5 Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S297-9.
 6 Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia – unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994;330:1679-81.
 7 Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2000;57:9-18.
 8 Francis F, Hennig S, Korn B, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130-6.
 9 ADHR Consortium. Autosomal

dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-8.
 10 Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Édité par Dan L. Longo. *N Engl J Med* 2015;372:1832-43.
 11 *Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, et al. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight* 2018;3. PII: 124486. DOI: 10.1172/jci.insight.124486.
 12 Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. « Phosphatonins » and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F1170-82.
 13 Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2332-7.
 14 Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:7-19.
 15 Fierz YC, Kenmeni R, Gonthier A, et al. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:531-3.
 16 Klein K, Asaad S, Econs M, Rubin JE.

Severe FGF23-based hypophosphatemic osteomalacia due to ferric carboxymaltose administration. *BMJ Case Rep* 2018;2018.
 17 Bartko J, Roschger P, Zandieh S, et al. Hypophosphatemia, Severe Bone Pain, Gait Disturbance, and Fatigue Fractures After Iron Substitution in Inflammatory Bowel Disease: A Case Report. *J Bone Miner Res* 2018;33:534-9.
 18 *Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. *Int J Rheumatol* 2015;2015:468675.
 19 Blazevic A, Hunze J, Boots J. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. *Neth J Med* 2014;72:49-53.
 20 Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes – 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641-51.
 21 De Cleve R, Cardia L, Riccioppo D, et al. Anemia Before and After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prevalence and Evolution on Long-Term Follow-up. *Obes Surg* 2019;29:2790-4.
 22 Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and

nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;(Suppl.1):S1-27.
 23 Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts* 2017;10:597-632.
 24 Bishay RH, Ganda K, Seibel MJ. Long-term iron polymaltose infusions associated with hypophosphatemic osteomalacia: a report of two cases and review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2017;8:14-9.
 25 Auerbach M, Henry D, Derman RJ, et al. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. *Am J Hematol* 2019;pub ahead of print.

* à lire
 ** à lire absolument

Entrer en collaboration avec des patients partenaires: une évidence?

Dr FLORENCE SOMERS^a, ALINE LASSERRE MOUTTET^a, CATHERINE JOLY^a, SYLVIE TOUVENEAU^b, Prs ZOLTAN PATAKY^a et ALAIN GOLAY^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 596-8

Le contexte sociétal, politique et institutionnel est aujourd'hui favorable à la mise en place d'un partenariat entre patients et soignants. Malgré des bénéfices tangibles, la perception d'une ambivalence des partenaires renforce l'importance de la construction de cette collaboration. Cet article décrit cette démarche collaborative, née dans le contexte de la transformation d'un programme éducatif de préparation à la chirurgie bariatrique. Dans la stratégie d'implémentation, l'exploration contextuelle des besoins des partenaires constitue l'étape fondatrice. Elle met en lumière un besoin de sécurisation des soignants quant à des enjeux de pouvoir, et questionne sur les compétences requises des patients partenaires. La définition du modèle de partenariat par les partenaires apporte des réponses.

Start to collaborate with partner patients: an evidence?

The societal, political and institutional context is today favorable for the establishment of a partnership between patient and healthgivers. Despite the tangible benefits, the perception of partners ambivalent attitudes reinforces the importance of the construction for this collaboration. This article describes this collaborative approach born out of the transformation of a bariatric surgery preparation educational program. In this context, the implementation strategy is the founding stage to explore the needs of partners. This highlights the need to secure the healthgivers regarding power issues, as well as to question the skills required for patient partners. The definition of the partnership model by the partners provides answers.

INTRODUCTION

Avec l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, les années 2000 constituent un tournant dans la reconnaissance de la place du patient au sein du système de soins en tant que partenaire. À l'échelle individuelle, il devient un acteur pour son projet de santé dans une décision partagée avec ses soignants. À l'échelle collective, notamment à celle des services de soins, il s'impose progressivement comme un acteur incontournable du processus d'amélioration continue de la qualité des soins.¹ Depuis 2010, cette démocratie sanitaire prend toute sa mesure avec le *Montreal Model*. Le patient, partenaire de ses soins, développe des compétences d'auto-soins et d'adaptation au cours de son cheminement clinique. Par l'expertise de ses

savoirs expérimentiels, il acquiert le statut de membre à part entière de l'équipe de soignants dans la reconnaissance de leurs expertises scientifiques.^{2,3} Les ponts conceptuels sont nombreux avec l'éducation thérapeutique du patient (ETP) qui s'appuie, par essence, sur l'exploration de ses besoins pour l'élaboration concertée et évolutive de son projet de soins et des différentes séquences d'apprentissage réciproque.⁴

Dans ce contexte favorable à la mise en place d'un partenariat avec des patients au sein des unités de soins, se pose la question de comment l'instaurer, de surcroît durablement. La nécessité d'une stratégie d'implémentation est alimentée par des dissonances perceptibles à l'écoute des soignants, voire des patients.⁵

PARTENARIAT: DE QUOI PARLE-T-ON?

Le partenariat de soins se définit par une «*relation de coopération/collaboration* entre le patient et les intervenants de la santé qui s'inscrit dans un *processus dynamique d'interactions et d'apprentissages*. Fondée sur la *reconnaissance des savoirs de toutes les parties*, cette relation consiste pour les partenaires à planifier, à coordonner les actions et à *intervenir de façon concertée, personnalisée, intégrée et continue* autour des besoins et du projet de vie du patient».⁶

Aux HUG, Sylvie Touveneau et collaborateurs soutiennent la *complémentarité des expertises* des patients partenaires et des soignants valorisée par le *Montreal Model*.^{2,7} La plateforme patients partenaires de l'institution organise ainsi des groupes de discussion entre patients et soignants afin d'améliorer la qualité des prestations de la structure à partir d'expériences partagées.

L'implémentation d'un partenariat fonctionnel, notamment à l'échelle des services de soins, répond à la fois à des conditions extrinsèques, que ce soit au niveau des politiques de santé ou des institutions, ainsi qu'à des besoins intrinsèques aux services de soins.

DES CONDITIONS EXTRINSÈQUES PORTEUSES

Le trépied qui scelle cette collaboration entre patients partenaires et soignants est représenté par :

- Le soutien des institutions aux activités d'engagement en termes de ressources (humaines, financières, matérielles...).
- La mobilisation et la préparation des patients et des proches.
- La formation et la préparation des soignants à l'engagement du patient.⁷⁻¹⁰

^aUnité d'éducation thérapeutique du patient, Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, Département de médecine, HUG, 1206 Genève, ^bDirection générale, HUG, 1211 Genève
florence.somers@hcuge.ch | aline.lasserre@hcuge.ch
catherine.joly@hcuge.ch | sylvie.touveneau@hcuge.ch
zoltan.pataky@hcuge.ch | alain.golay@hcuge.ch

DES BESOINS INTRINSÈQUES À EXPLORER DANS UNE SINGULARITÉ CONTEXTUELLE

En 2018, le Service d'éducation thérapeutique du patient a transformé son programme éducatif de préparation à la chirurgie bariatrique en s'appuyant sur les besoins de 50 patients et sur l'expertise des soignants.¹¹ De ce partenariat consultatif est né un nouveau programme centré sur l'intervention d'un patient témoin. Les différents axes de prise en charge de l'obésité dans une démarche de chirurgie bariatrique (axes médicaux, diététiques, comportementaux et d'activité physique) ont été conservés. Les objectifs des ateliers éducatifs ont davantage concerné l'acquisition de compétences d'adaptation (développement de compétences psychosociales), et l'expérimentation comme outil éducatif (jeux de rôle, atelier pratique diététique) a été préférentiellement utilisée. L'accent a été mis également sur la compréhension du parcours de soins et la reconnaissance du réseau de soins et social. Les différents messages clés de l'ensemble du programme ont été rassemblés dans un atelier de synthèse au cours duquel les patients sont invités individuellement à exprimer leurs objectifs concrets de sortie les engageant dans la réussite de leur projet (figure 1).

De façon concomitante a émergé une demande de collaborer plus activement avec des patients. La stratégie d'implémentation du partenariat a été dédiée à l'évaluation du programme actuel et à son réajustement. La perception d'une appréhension des soignants à s'engager vers ce partenariat a conduit, en 2019, à l'exploration des représentations et des besoins de

six membres de l'équipe interdisciplinaire en charge du programme éducatif de préparation à la chirurgie bariatrique (trois infirmières, une diététicienne, un psychologue et un médecin).

BESOINS DES SOIGNANTS POUR LA MISE EN PLACE DU PARTENARIAT (figure 2)

Cette étude qualitative s'est déroulée sous forme d'entretiens individuels semi-guidés, anonymisés, enregistrés et retranscrits, ciblant les représentations ou expériences antérieures de partenariat, les bénéfices, les risques, les prérequis et les niveaux de partenariat envisagés. Les verbatims pertinents ont été sélectionnés par double lecture puis classés selon une grille d'analyse constituée des récurrences thématiques et des référentiels existants (compétences des patients partenaires).¹²

Pour cette équipe, les *missions* des patients partenaires sont avant tout de témoigner, d'illustrer les messages des soignants en apportant la légitimité du savoir expérientiel de la maladie et de mobiliser les autres patients. Les patients partenaires sont également identifiés comme collaborateurs pour coconstruire des programmes, générant de la créativité et de l'innovation.

Concernant les *modalités* de partenariat, le modèle représenté est celui où le patient partenaire soutient/suit le soignant. Des enjeux de place et de pouvoir mettent en tension le besoin de sécurisation des soignants.

En termes de *conditions organisationnelles*, les soignants évoquent un besoin de clarification de la procédure de recrutement, de la formation habilitante des patients partenaires et d'identification du processus d'intégration et d'accompagnement des partenaires. Pour les soignants, ce partenariat doit faire l'objet d'une reconnaissance institutionnelle par un contrat qui engage le patient partenaire (responsabilité, confidentialité) et par une rémunération.

FIG 1 Nouveau programme éducatif de préparation à la chirurgie bariatrique

Programme issu de la consultation de patients partenaires et de l'expertise des soignants.
Art th: art-thérapeute; chir: chirurgien plasticien et réparateur; diet: diététicienne; inf: infirmière; méd: médecin; psy: psychologue.

Journée 1 « Posons les bases »	Journée 2 « Vivre avec ma chirurgie »	Journée 3 « Mon projet pour la suite »
9 h-9 h 45 : Accueil (Méd et Inf)	9 h-9 h 30 : Accueil (Psy et Inf)	9 h-9 h 30 : Accueil (Méd et Inf)
9 h 45-10 h 30 : Ce que je viens chercher (Méd et Inf)	9 h 30-11 h : Témoignage de patients (Psy et Inf)	9 h 30-10 h 15 : Quelles transformations après la chirurgie ? Réflexion (Méd et Inf)
10 h 45-11 h 45 : La chirurgie de l'obésité, comment ça se passe ? (Méd et Inf)	11 h 30-12 h : Débriefing autour du témoignage sans le patient témoin (Psy et Inf)	10 h 30-11 h 15 : Quelle place pour la chirurgie réparatrice ? (Chir et Méd)
12 h-13 h : Le trajet de mon repas avant et après la chirurgie (Méd et Inf)	12 h 15-13 h : Mon parcours-chirurgie et mon réseau de soins (Méd et Inf)	11 h 30-13 h : Corps et pleine conscience (Art th et Inf)
14 h-14 h 45 : Réponses aux questions médicales (Méd et Inf)	14 h-15 h : Diététique théorie (Diet et Inf)	14 h-15 h : Quelles transformations après la chirurgie ? Mise en situation (Méd et Inf)
15 h-16 h : Activité physique, où j'en suis ? (Méd et Inf)	15 h 15-16 h : Diététique échanges (Diet et Inf)	15 h 15-16 h : Réussir mon projet (Méd et Inf)
16 h-16 h 30 : Clôture (Méd et Inf)	16 h-16 h 30 : Clôture (Diet et Inf)	16 h-16 h 30 : Clôture (Méd et Inf)

FIG 2 Besoins des soignants pour la mise en œuvre du partenariat avec des patients

Ressources dans un programme éducatif de préparation à la chirurgie bariatrique.

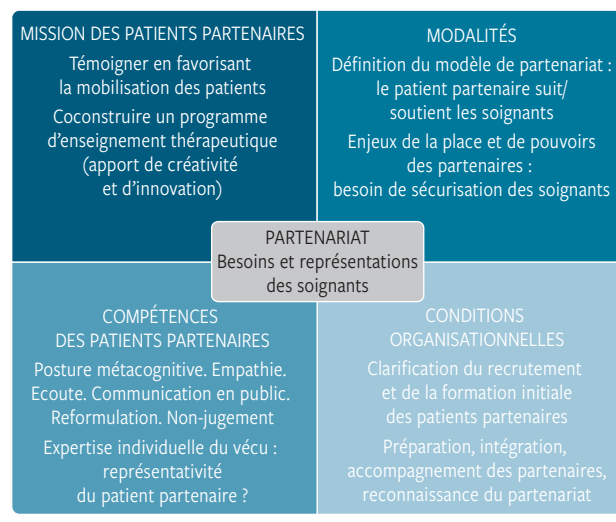
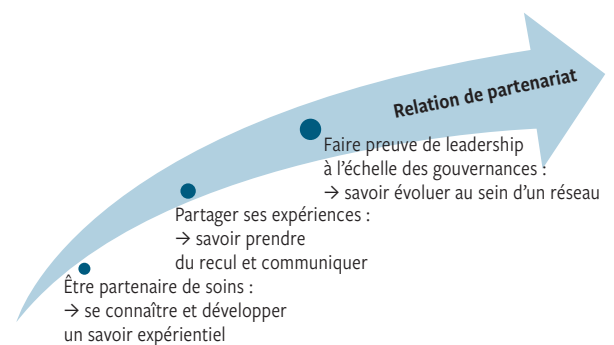


FIG 3

Niveaux d'habilitation et de compétences des patients partenaires



Dans les *compétences requises des patients partenaires*, l'échantillon de soignants valorise la capacité à prendre de la distance quant au vécu émotionnel de la maladie en préservant la capacité d'analyse. L'empathie, l'écoute, la communication en public, notamment la reformulation et le non-jugement sont d'autres qualités retenues par les soignants pour l'éligibilité des patients partenaires. La représentativité du patient partenaire est envisagée à titre individuel, ce qui questionne les soignants sur le nombre de patients partenaires nécessaires pour s'assurer de leur représentativité auprès de l'ensemble des patients.

La confrontation en miroir de cette analyse à celle des représentations et besoins de patients partenaires déjà actifs constitue la prochaine étape d'engagement vers le partenariat.

QUELLES COMPÉTENCES ESSENTIELLES DES PATIENTS PARTENAIRES?

Les compétences nécessaires pour être patient partenaire questionnent les soignants. Selon le référentiel de compétences de la Direction Collaboration et Partenariat Patient,¹² elles se cumulent selon 3 niveaux d'habilitation croissante parallèlement au niveau de partenariat (figure 3):

- Être partenaire de ses soins: ce niveau mobilise une connaissance de soi avec la maladie, des savoirs expérientiels,

une capacité de résilience qui permet de redonner sens à sa vie et d'adapter son projet de vie.

- Transmettre ses expériences à ses partenaires: cela fait appel à des compétences de réflexivité, de communication avec altruisme et de pédagogie.
- Faire preuve de leadership à l'échelle des gouvernances: ce niveau ultime nécessite des compétences relationnelles développées et une capacité d'analyse de complexité accrue.

La procédure de recrutement permet précisément d'identifier les patients qui, au travers de leur propre parcours, possèdent déjà ces compétences.

CONCLUSION

Au-delà d'une conjoncture favorable (évolutions sociétales, politiques de santé, soutien institutionnel), collaborer avec des patients partenaires ne s'improvise pas mais se construit, car ce partenariat s'appuie sur une reconfiguration profonde du rapport entre patients et soignants. L'exploration contextuelle des besoins des partenaires (patients partenaires, soignants) constitue l'élément fondateur à la mise en œuvre d'un partenariat fonctionnel et durable. Cette étape permet l'instauration d'un dialogue qui s'appuie sur la reconnaissance des spécificités et des besoins de chacun des partenaires. Les compétences recherchées chez les patients partenaires dépendent du niveau de partenariat souhaité.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La mise en place d'une collaboration entre patient partenaire et soignants s'appuie sur le soutien institutionnel et hiérarchique
- La stratégie d'implémentation du partenariat débute par l'exploration des besoins des partenaires qui permet de construire le processus contextuel et singulier
- Le niveau de partenariat définit le champ des compétences requises chez les patients partenaires
- Les partenaires doivent définir ensemble leur modèle de partenariat et s'accorder sur sa finalité pour s'assurer de sa pérennité

1 Jouet E, Flora L, Las Vergnas O. Construction et reconnaissance des savoirs expérientiels des patients. HAL Archives ouvertes 2011. Disponible sur : hal.archives-ouvertes.fr/hal-00645113/document

2 *Pomey MP, Flora L, Karazivan P, et al. Le « Montreal model » : enjeux du partenariat relationnel entre patients et professionnels de la santé. Sante Publique 2015;27(Suppl 1):41-50. Disponible sur : www.cairn.info/revue-sante-publique-2015-HS-page-41.htm

3 Néron A. The care partnership between the patient and the medical team. Press ACFAS 2013. Faculty of Medicine, University of Montreal. www.ethique.gouv.qc.ca/fr/assets/

documents/2013-ColloqueSSP-Acfas/Neron_Andre_Acfas%202013.pdf

4 Assal JP. Éducation thérapeutique du patient : programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques. Recommandations OMS. 1998.

5 Schaad B, Bourquin C, Panese F, et al. Patients : sujets avant d'être partenaires. Rev Med Suisse 2017;13:1213-6.

6 *Deschênes B, Jean-Baptiste A, Matthieu E, et al. Guide d'implantation du partenariat de soins et de services : vers une pratique collaborative optimale entre intervenants et avec le patient. Comité sur les pratiques collaboratives et la formation interprofessionnelle. Université de Montréal. 2014. Disponible sur :

ena.ruis.umontreal.ca/pluginfile.php/256/coursecat/description/Guide_implantation1.1.pdf

7 Touveneau S, Benichou A, Geissbuhler A, et al. Démarche relationnelle du partenariat entre patients et professionnels : conception et implémentation. Rev Med Suisse 2018;14:1533-7.

8 Fancott C, Ross Baker G, Judd M, et al. Supporting Patient and Family Engagement for Healthcare Improvement: Reflections on Commitment-Capable Environments in Pan-Canadian Learning Collaborative. Healthc Q 2018;21(SP):12-30.

9 O'Connor P, Di Carlo M, Rouleau JL. The leadership and organizational context required to support partnerships. Healthc Q 2018;21(SP):31-7.

10 Pomey MP, Lebel P, Clavel N, et al. Development of Patient-Inclusive Teams: Toward a Structured Methodology. Healthc Q 2018;21(SP):38-44.

11 Somers F, Correia J, Blyweert V, et al. Transforming with partner patients a program of preparation for bariatric surgery. Ther Patient Educ 2019;11:20402.

12 **Dumez V, Flora L, Lebel P, et al. Direction Collaboration et Partenariat Patient. Référentiel de compétences des patients partenaires. Université de Montréal. 2016. Disponible sur : medfam.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/16/2018/05/Referentiel_Lcompétences_des_patients_2016.pdf

* à lire

** à lire absolument

Testez vos connaissances...

Activité physique: une thérapie trop peu utilisée dans la prise en charge des maladies métaboliques

(voir article p. 578)

1. Parmi les propositions suivantes concernant l'activité physique (AP), laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. Il existe un risque d'aggraver des douleurs articulaires préexistantes par l'AP, qui doit dès lors être adaptée
 - B. Le réentraînement par l'AP n'est pas indiqué pour les patients souffrant d'obésité morbide, en raison d'un trop grand risque d'aggravation des douleurs ostéo-articulaires typiquement associées à ces pathologies
 - C. Le contrôle métabolique dans le diabète de type 2 est amélioré par l'AP régulière
 - D. La prescription de réentraînement par l'AP est idéalement effectuée au sein d'une équipe interdisciplinaire

Nouveautés dans la stéatose non alcoolique du foie (NAFLD)

(voir article p. 586)

4. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. La NAFLD doit être dépistée chez les patients obèses et diabétiques de type II
 - B. La fibrose hépatique est l'élément pronostique majeur de la NAFLD
 - C. Une perte de poids de 7 à 10% permet d'améliorer significativement la NAFLD
 - D. Toutes les propositions sont correctes

Hypophosphatémie après perfusion de fer: pouvons-nous encore l'ignorer?

(voir article p. 592)

2. Quelle(s) proposition(s) est (sont) correcte(s)?
- A. Le FGF23 stimule l'excrétion rénale de phosphate et diminue la concentration de $1,25(OH)_2$ vitamine D
 - B. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue d'une hypophosphatémie après perfusion de fer impliquent le FGF23
 - C. Les différentes préparations de fer injectable entraînent un risque similaire d'hypophosphatémie
 - D. Le calcitriol facilite l'absorption intestinale du phosphate et du calcium et limite l'hyperparathyroïdie secondaire

Entrer en collaboration avec des patients partenaires: une évidence?

(voir article p. 596)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Entrer en collaboration avec des patients partenaires:
- A. Nécessite en premier lieu d'être à l'écoute des besoins de l'ensemble des partenaires
 - B. Suit toujours le même processus selon un guide édité par des soignants
 - C. C'est définir ensemble le modèle de partenariat et sa finalité
 - D. Repose sur la mise en confiance réciproque et la reconnaissance des compétences complémentaires des partenaires

Traitement du diabète de type 2 avant, pendant et après la chirurgie métabolique

(voir article p. 582)

3. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Chez les patients diabétiques de type 2 opérés de chirurgie métabolique:
- A. Le taux de rémission du diabète dépend du type de procédure chirurgicale
 - B. Une valeur élevée d'HbA1c préopératoire augmente le risque de complications postopératoires
 - C. L'insulinothérapie peut être arrêtée chez tous les patients en phase postopératoire
 - D. En cas de rémission du diabète, un suivi des complications est recommandé au minimum durant 5 ans

Obésité: manger moins et bouger plus? Pas si simple

(voir article p. 573)

6. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. La balance énergétique est déterminée par les apports et les dépenses caloriques
 - B. Le Glucagon-like peptide (GLP-1) est une hormone orexigène
 - C. Les analogues du GLP-1 peuvent induire une perte pondérale de 5 à 15%
 - D. La chirurgie de l'obésité est le moyen le plus efficace pour la perte de poids et sans risques pour le patient

Réponses correctes: 1ACD, 2ABD, 3ABD, 4D, 5ACD, 6AC

Approche myofasciale dans la prise en charge des céphalées de tension: ce que dit la science

Dr MARCO PANZERI^a, Pr PHILIPPE RYVLIN^b, Dr PHILIPPE STAEGER^c, ROLAND GAUTSCHI^c et Dr VINCENT AMSTUTZ^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 600-5

Les céphalées de tension (CT) sont très fréquentes dans notre société. Les théories les plus récentes sur la génération des CT suggèrent que la composante myofasciale, via les points gâchette, ou trigger points (TP), soit à l'origine de signaux nociceptifs de la périphérie vers le système nerveux central (SNC). Cette nociception pourrait provoquer une sensibilisation du SNC et des céphalées. Les études montrent que pour les CT, l'identification et le traitement des TP sont des options thérapeutiques valables. Parmi les techniques de traitement, le dry needling (DN) et la compression ischémique (CI) semblent être les plus efficaces. Ces techniques peuvent être acquises rapidement et appliquées par tout médecin.

Myofascial approach in tension-type headache management: a scientific assessment

Tension-type headaches (TTH) are a very common condition. The most recent theories on TTH occurrences suggest that a myofascial component, through trigger points (TP), gives rise to pain signals from the periphery to the central nervous system (CNS). These nociception could lead to CNS sensitization and headaches. Studies show that identification and treatment of TP is a valid therapeutic option for TTH. Amongst the treatment techniques, dry needling (DN) and ischemic compression (IC) seem to be the most effective. These technics can be easily acquired and applied by any doctor.

INTRODUCTION

Selon l'International Headache Society (IHS), la prévalence des CT (céphalées de tension) au cours de la vie se situe entre 30 et 78%.¹ Un article de la *Revue médicale suisse* paru en 2000 estimait à 4-5% la prévalence des céphalées chroniques dans la population générale.² Parmi ces personnes, 51,7% remplissaient les critères diagnostiques des CT chroniques selon l'IHS. Les thérapies musculaires, myofasciales et les TP (trigger points; points gâchette) sont de plus en plus intégrés dans le traitement des CT, en complément de l'approche médicamenteuse. Quelles sont les connaissances actuelles sur ces techniques? Leur efficacité est-elle prouvée?

TRIGGER POINTS MYOFASCIAUX

Les docteurs Travell (médecin du Président J.-F. Kennedy) et

^a Centre de médecine générale, PMU, 1011 Lausanne, ^b Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Master of Arts (MA), dipl. Physiothérapeute FH, 5400 Baden
marco.panzeri84@gmail.com | vincent.amstutz@hospvd.ch

Simons (médecin de la NASA) ont été parmi les premiers à utiliser le terme TP dans les années 1950.³ Ils définissent le TP comme une zone d'hyperexcitabilité située dans un cordon musculaire induré qui est localement hypersensible à une stimulation mécanique (pression ou traction). En cas d'hyper-sensibilité suffisante, cela donne naissance à une douleur et une sensibilité référées, ainsi que des phénomènes neurovégétatifs (pâleur, transpiration, réponse pilomotrice...). On peut différencier le TP actif du TP latent. Un TP actif s'accompagne d'une zone de douleur référée spécifique du muscle considéré, que ce soit au repos ou à l'effort (figures 1 A-F). Un TP latent correspond à une zone d'hyperexcitabilité cliniquement silencieuse, c'est-à-dire sans douleur spontanée; elle ne devient douloureuse qu'à la provocation. Si un TP, actif ou latent, est provoqué, par pression, tension ou aiguillage, le schéma douloureux du patient est reproduit.

L'existence des TP est actuellement bien documentée.⁴⁻⁷ Dans le **tableau 1**, on retrouve les critères diagnostiques des TP d'après l'IMTT (Association de la thérapie des triggers points myofasciaux).

LIEN ENTRE CÉPHALÉES DE TENSION ET TRIGGER POINTS

Travell et Simons observent que chez certains patients, les douleurs des muscles cervicaux peuvent irradier dans la tête et être perçues comme des céphalées.⁸ Une série d'études cliniques observationnelles ont montré une forte prévalence des TP chez les patients avec CT, chroniques et épisodiques. Une revue de la littérature retrouve également une plus

TABLEAU 1 Critères diagnostiques des trigger points selon l'IMTT

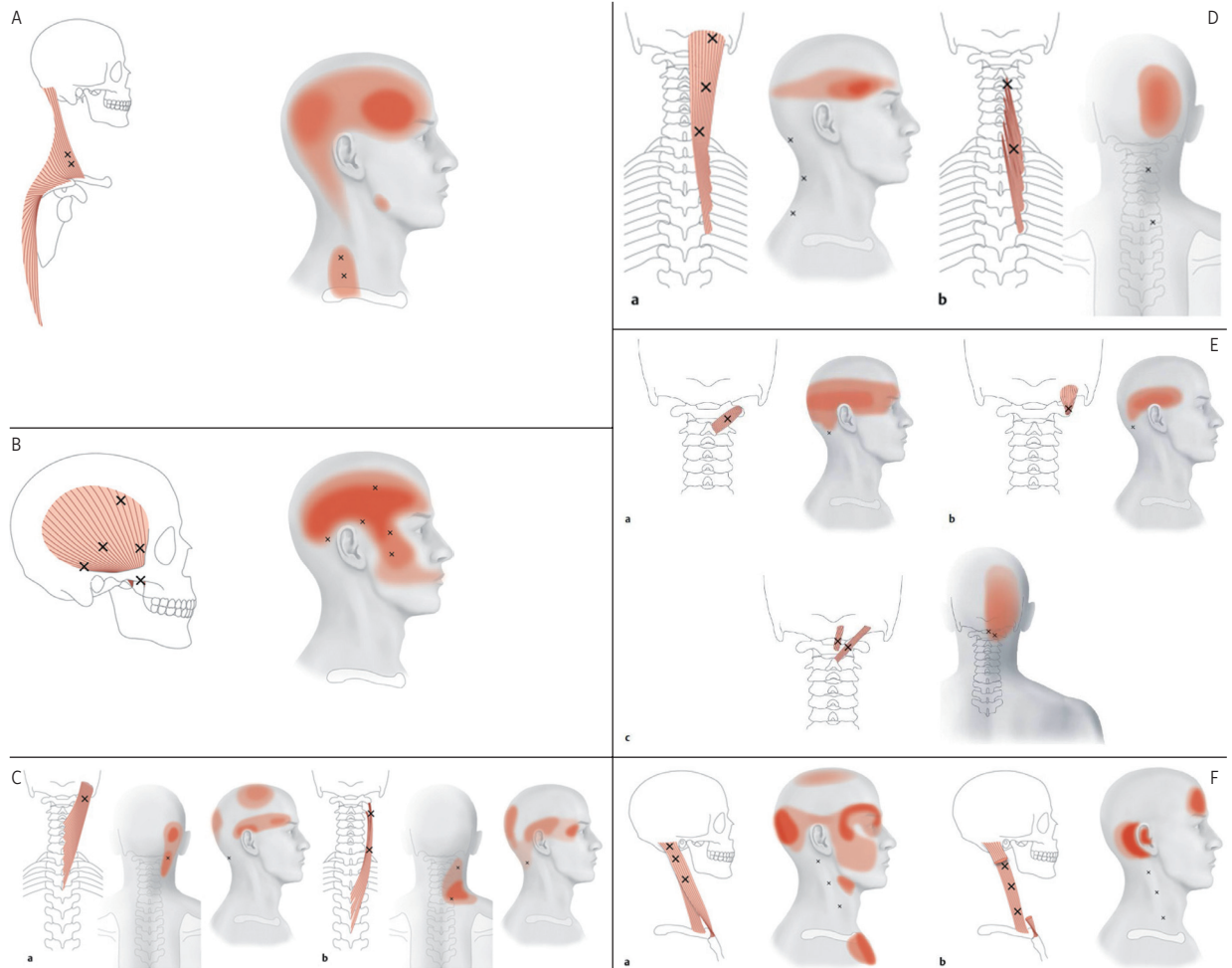
IMTT: Association de la thérapie des triggers points myofasciaux.

Critères essentiels	Critères complémentaires
1. Cordon musculaire (angl. «taut band») 2. Sensibilité exquise à la compression dans le cordon musculaire (angl. «spot tenderness») 3. Reproduction des symptômes par stimulation mécanique (compression ou application d'une aiguille) (angl. «pain recognition»)	1. Gonflement œdémateux local ou contraction du tissu dans le cordon musculaire 2. Douleurs ou autres phénomènes sensoriels autonomes ou moteurs référés 3. Réponse contractile locale 4. Reproduction des symptômes par étirement musculaire 5. Reproduction des symptômes par contraction musculaire 6. Faiblesse musculaire sans atrophie 7. Troubles de coordination

FIG 1 Zones de douleur référée

Le «x» localise le TP (point gâchette) sur le muscle, le rouge représente la zone de douleur référée du TP avec des variations de tonalité proportionnelles à l'intensité de la douleur référée.

A. Muscle trapèze (partie supérieure); B. Muscle temporal; C. Muscles splénius de la tête (a) et splénius du cou (b); D. Muscles semi-épineux de la tête (a) et semi-épineux du cou (b); E. Muscles sous-occipitaux: oblique inférieur (a); oblique supérieur (b); petit et grand droit (c); F. Muscle sterno-cléido-mastoïdien: faisceau superficiel (a) et profond (b).



(Tirées de réf. 47, avec autorisation).

grande prévalence de TP chez les patients avec CT chroniques. Les résultats des différentes études sont résumés dans un article de synthèse de 2015⁹ et présentés dans le **tableau 2**.

PHYSIOPATHOLOGIE

Formation du TP

Lors d'un effort musculaire, les unités motrices sont recrutées de la plus petite à la plus grande (Henneman's size principle); ainsi les petites fibres de type I sont activées en premier et désactivées en dernier lors d'efforts répétés à intensité infra-maximale (travailleurs de bureau, musiciens...).¹⁰ Ces fibres développent une surcharge métabolique qui les rend plus susceptibles à des dommages et des dérégulations calciques, deux facteurs clés dans la formation des TP.¹¹⁻¹³ La surcharge musculaire provoque également une augmentation d'activité de la jonction neuromusculaire qui, à son tour, libère davantage d'acétylcholine.¹⁴ Ceci est à l'origine de contractions continuelles qui génèrent une hypoperfusion tissulaire, un

TABLEAU 2

**Résumé des résultats
des différents travaux scientifiques
investigant le lien entre TP et CT**

CT: céphalées de tension; TP: trigger point; SCM: muscle sterno-cléido-mastoïdien.

- Les patients avec CT présentent une sensibilité accrue à la palpation des tissus myofasciaux de la région cervicale
- Les patients avec CT ont plus de TP actifs et latents que les sujets sans CT
- Pour la majorité des patients, la douleur provoquée par la stimulation du TP reproduisait complètement la douleur typique du patient
- Les patients avec CT chroniques et TP actifs présentent des céphalées plus sévères, plus fréquentes et de plus longue durée que ceux avec TP latents
- Les muscles les plus susceptibles d'être concernés par les TP actifs sont les suivants: sous-occipitaux, trapèze partie supérieure, oblique supérieur, SCM, temporal, droit latéral
- Chez les patients avec CT, les TP actifs et latents sont plus fréquents que chez des témoins sans CT
- Les patients avec CT chroniques ont plus de TP actifs que ceux avec CT épisodique
- Les patients avec CT chroniques ont un plus grand nombre de TP, un seuil de pression douloureuse abaissée et une position de la tête plus avancée que les sujets sains

(Adapté de la réf. 9).

manque d'ATP et une contracture du sarcomère. Cet état hypoxique serait à l'origine de la libération de médiateurs nociceptifs retrouvés précisément dans les TP.^{11,15} D'après l'IMTT, les facteurs du **tableau 3** sont considérés comme les principaux responsables de la formation des TP.

Du TP à la céphalée

Comment le tissu myofascial, par les TP, peut-il générer des CT? Les auteurs d'un article de revue, paru dans le *Lancet Neurology* en 2008,¹⁶ estiment qu'une nociception augmentée en provenance du tissu myofascial peut causer des crises de CT épisodiques. Avec l'augmentation de la fréquence des crises, des changements au niveau du système nerveux périphérique (SNA) et ensuite central (SNC) se produisent. Ces changements conduisent à une sensibilisation du SNC qui peut par la suite induire des CT chroniques (**figure 2**). D'autres études se sont intéressées au système nerveux autonome (SNA). Elles suggèrent que les anomalies du SNA sont impliquées dans le maintien de la douleur musculo-squelettique chronique,^{17,18} avec une activité excessive du système sympathique et réduite du système parasympathique.¹⁹⁻²¹ Des études récentes de neuroimagerie chez l'Homme ont montré que plusieurs régions du cerveau, y compris le cortex préfrontal, sont impliquées dans le traitement de l'information sur la douleur ainsi que dans la régulation du SNA.^{22,23} Des scores plus élevés de douleur spontanée ont été associés à une augmentation de l'activité du cortex préfrontal des patients souffrant de douleurs chroniques.^{24,25} Ces résultats suggèrent que le cortex préfrontal est impliqué dans le processus de la douleur chronique par une activation anormale du SNA.

Une étude de 2017²⁶ suggère que la compression ischémique des TP modifie l'activité du SNA via le cortex préfrontal pour réduire la douleur subjective. La compression sur le TP, en comparaison à une compression «à côté du TP», a montré une diminution subjective de la douleur, une augmentation de l'activité parasympathique, une diminution de l'activité sympathique, ainsi que de l'activité hémodynamique au niveau du cortex préfrontal. Les auteurs extrapolent une corrélation entre la baisse d'activité au niveau du cortex préfrontal et la diminution de l'activité sympathique.

DOULEUR RÉFÉRÉE

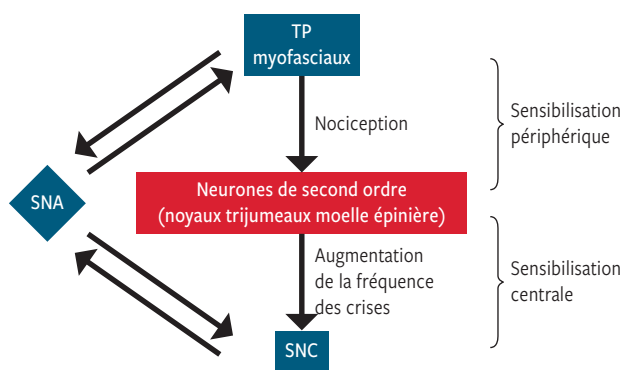
Cliniquement, lors de la compression d'un TP, nous retrouvons fréquemment les mêmes zones d'irradiation pour un muscle donné, ce qui permet de dessiner une carte d'irradiation pour

TABLEAU 3	Étiologie du point gâchette (trigger point)
------------------	--

- **Surcharge aiguë**
- **Surcharge chronique**
 - Répétitive
 - Posturale
 - Activités prolongées en position rapprochée du muscle
 - Stabilisation/proprioception dysfonctionnelle
 - Élévation réactive du tonus musculaire (arthrogène, viscérogène, neurogène, psychogène)
- **Élongation aiguë**
- **Traumatisme direct**

FIG 2 **Modèle physiopathologique sur la génération des CT à partir des TP**

Schéma adapté du modèle paru dans *le Lancet*¹⁶ avec l'ajout de la composante du SNA par nos soins. Les deux niveaux de sensibilisation sont présents; central et périphérique. Le TP représente l'élément de départ des inputs nociceptifs. SNA: système nerveux autonome; SNC: système nerveux central.



chaque muscle. La sensibilisation du système nerveux semble responsable de cette perception aberrante de la douleur. Les mécanismes sont divers, par exemple, une augmentation de l'efficacité synaptique amènerait à l'activation de synapses dites silencieuses dans la corne dorsale de la moelle.²⁷ De plus, la sensibilisation centrale pourrait faciliter la réponse à d'autres champs réceptifs dans les afférences nerveuses viscérales et somatiques dans cette même corne dorsale via les neurones wide dynamic range.²⁸ Enfin, il semble que les fibres afférentes pourraient avoir la capacité de générer de nouvelles terminaisons nerveuses spinales qui élargissent les contacts synaptiques au niveau de la corne dorsale et contribuent à élargir les champs réceptifs à la douleur.²⁹

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Techniques

Nous allons nous concentrer sur deux techniques; la thérapie manuelle par compression ischémique (CI) et le dry needling (DN). Dans la CI, le thérapeute applique une pression avec ses doigts ou un objet directement sur le TP. Le DN implique l'insertion d'une fine aiguille solide (la même qu'en acupuncture) directement dans le TP. L'aiguille sera alors mobilisée comme un piston, ou elle pourra être laissée en place pendant un temps qui varie selon les études entre 30 secondes et 5 minutes. Le traitement est plus efficace s'il déclenche une fasciculation,³⁰ c'est-à-dire une réponse contractile locale du muscle stimulé. Plusieurs études se sont intéressées aux effets physiologiques de la CI et du DN. Les résultats sont résumés dans le **tableau 4**. Ces différentes réponses au traitement semblent désactiver le TP et diminuer les douleurs.

Efficacité du traitement

De façon globale les deux techniques se montrent également efficaces dans le traitement des CT. Le **tableau 5** résume les résultats des différentes méta-analyses et revues de littérature. Dans la réalité clinique, nous associons souvent les deux techniques pour désamorcer un TP. Nous enseignons égale-

TABLEAU 4

Effet physiologique des techniques de traitement du point gâchette

Dry Needling	Compression ischémique
<ul style="list-style-type: none"> • Suppression de l'activité électrique spontanée de la plaque motrice si une fasciculation est provoquée³¹ • Augmentation de la vascularisation³²⁻³⁵ • Augmentation des protéines sensibles à l'hypoxie³⁶ • Diminution des niveaux de substance P et de CGRP (calcitonin-gene-related-peptide)³⁷ • Probable baisse de l'activité sympathique (cf. compression ischémique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Baisse de l'activité sympathique par une augmentation réflexe du flux sanguin dans le point gâchette, et par diminution de la libération d'acétylcholine^{14,38-40}

ment au patient la CI qu'il pourra appliquer en autotraitement couplée à des étirements. À notre connaissance, cette approche très pragmatique combinant ces trois techniques n'a pas fait l'objet d'études. Nous remarquons que peu d'études évoquent les effets indésirables du traitement. Dans la pratique, nous constatons que des effets indésirables peuvent être ressentis immédiatement après le traitement, tels que malaises vagues, augmentation des douleurs locales pendant 24-72 heures, ou fatigue, surtout lors de l'utilisation du DN. Il existe des contre-indications, ainsi que des zones impropres à l'application du DN. Nous nous référons ici aux recommandations de l'IMTT qui sont résumées dans le **tableau 6**.

Mentionnons enfin que d'autres techniques sont parfois utilisées, qui n'ont toutefois pas fait l'objet d'études. Essentiellement appliquées par des physiothérapeutes, certaines de ces méthodes requièrent plus de temps. Dans les situations complexes, la collaboration multidisciplinaire combinant différentes approches reste essentielle.

EXEMPLE DE COLLABORATION À LA PMU DE LAUSANNE ENTRE LA MÉDECINE MANUELLE ET LA NEUROLOGIE

En Suisse, chaque médecin a la possibilité de se former au traitement des TP. La formation est organisée par l'IMTT, en partenariat avec la SAMM (Société suisse de médecine manuelle), qui propose une formation de base de 2 fois 4 jours, ou une formation plus approfondie. Les techniques de traitement des TP peuvent être rapidement maîtrisées et appliquées dans la pratique quotidienne après les cours de base.

À la Policlinique médicale universitaire (PMU) de Lausanne, plusieurs chefs de clinique sont formés au traitement des TP et appliquent souvent ces techniques aux patients de la consultation générale et des urgences ambulatoires. Ils se sont également organisés autour d'un « piquet TP ».

Depuis 2012, il existe une consultation de médecine manuelle à la PMU de Lausanne. Le nombre des consultations a augmenté de 193 en 2014 à 487 en 2017. Les médecins qui consultent ont une formation complémentaire en médecine manuelle ainsi qu'une formation de degrés divers en thérapie des TP. Depuis environ deux ans, une collaboration avec le

TABLEAU 5

Efficacité du DN et de la CI sur les céphalées

CI: compression ischémique; CT: céphalée de tension; DN: dry needling; EC: étude de cohorte; ER: étude randomisée; MA: méta-analyse; RS: revue systématique.

Année	Études	Résultats
2013	Kietrys et coll. MA de 12 études ⁴¹	<ul style="list-style-type: none"> • Supériorité du DN comparé au contrôle • Recommandation Grade A concernant l'utilisation du DN pour diminuer la douleur immédiatement après traitement et après 4 semaines, pour des patients avec des syndromes myofasciaux
2013	Cagnie et coll. EC ⁴²	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration générale des douleurs cervicales et scapulaires, du seuil de sensibilité à la douleur, de la mobilité et de la force musculaire chez des travailleurs de bureau avec cervicalgies et scapalalgies qui ont bénéficié de 4 semaines de traitement des TP par compression ischémique
2014	France et coll. RS ⁴³	<ul style="list-style-type: none"> • Le DN en association avec des traitements de physiothérapie réduit la fréquence et la sévérité des céphalées cervicogènes • Reconnaissance du DN comme une option valable dans le traitement des céphalées cervicogènes et CT
2015	Liu et coll. RS et MA de 20 études ⁴⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Supériorité du DN par rapport au groupe contrôle • Pas de supériorité évidente lorsque le DN est comparé avec d'autres traitements (injection lidocaïne, injection toxine botulique, stimulation électrique ou non électrique intramusculaire) • Le DN peut être recommandé pour le traitement des TP des régions cervicale et scapulaire avec une bonne efficacité sur les court et moyen termes
2015	Cagnie et coll. RS de 15 études ⁴⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison entre la CI et le DN contre placebo ou absence de traitement • Discrète preuve que la compression ischémique puisse diminuer la douleur • Forte preuve en faveur d'un effet positif du DN dans la diminution de la douleur • Les deux techniques ont montré une évidence discrète sur l'amélioration de la mobilité cervicale
2017	De Meulemeester et coll. ER ⁴⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison du traitement par DN et par compression ischémique • Une réduction de la douleur globale et des limitations concernant les activités de la vie quotidienne a été observée après 4 semaines et 3 mois sans différence significative entre les deux techniques

centre des céphalées du CHUV a vu le jour. Dans le cas des céphalées, la partie centrale de la thérapie se concentre sur l'identification et le traitement des TP. Les techniques de traitement les plus utilisées sont la CI et le DN. Une partie très importante est également consacrée à l'enseignement au patient. En effet, celui-ci peut apprendre des techniques d'étirement et de CI pour se traiter lui-même dans la vie quotidienne. Cette partie d'autotraitement est très importante car elle permet une autonomisation du patient face au traitement.

TABLEAU 6

Contre-indications et zones interdites au traitement par DN

DN: dry needling; PTSD: syndrome de stress post-traumatique.

Contre-indications au traitement	Zones interdites
<ul style="list-style-type: none"> • Infection cutanée au site de ponction ou infection généralisée (fébrile ou néoplasie) • INR en dessus de 1,5 ou troubles de la coagulation sévères • Phobie des aiguilles ou maladie psychiatrique (PTSD...) • Implants • Œdème lymphatique important • Maladie dermatologique au site de ponction • Hématome • Allergie au matériel utilisé (nickel, latex) 	<p><i>Thorax</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entre les côtes • Dans la zone du péricarde <p><i>Abdomen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ventral par rapport aux processus transverses (costiformes) • Dans la zone du péritoine <p><i>Région cervicale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entre l'apophyse épineuse de C2 et la ligne courbe occipitale inférieure • Partie antérieure à l'apophyse transverse • En avant du sterno-cléido-mastoïdien • Région antérieure de la loge des scalènes

CONCLUSION

La littérature actuelle valide le rôle des TP myofasciaux dans la genèse des céphalées de tension. La recherche et le traitement des TP par DN et CI est une approche non médicamenteuse qui a sa place en médecine de premier recours. Le processus reliant le TP à la genèse des céphalées est complexe et n'est pas com-

plètement compris à l'heure actuelle. Il comprend les systèmes nerveux central, périphérique et autonome. De nouvelles études à large échelle, longitudinales et multicentriques, sont nécessaires pour mieux comprendre le lien entre le TP et la CT ainsi que pour confirmer l'efficacité des thérapies.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il est important de rechercher des trigger points (TP) chez tout patient souffrant de céphalées
- Des cartes des territoires de la douleur référée peuvent aider le clinicien dans la recherche de l'origine de la céphalée de tension (CT) (et de toute douleur musculaire irradiée)
- Face à des patients avec des TP qui reproduisent leur douleur typique, les techniques de traitement par dry needling et par compression ischémique sont simples à effectuer et peuvent amener à un soulagement rapide des symptômes
- Une anamnèse détaillée est nécessaire afin d'identifier les causes qui amènent à la formation des TP (travail, activité physique, etc.)
- La collaboration avec des physiothérapeutes formés dans le traitement des TP est précieuse dans la prise en charge des situations complexes

1 Vincent M, Wang S. Headache classification committee of the International Headache Society (IHS) The International classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia [Internet] 2018;38:35.

2 Nater B, Bogousslavsky J. Céphalée chronique. Med Hyg 2000;58:1046-7.

3 Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983;1:713p.

4 Chen Q, Bensamoun S, Basford JR, et al. Identification and quantification of myofascial taut bands with magnetic resonance elastography. Arch Phys Med Rehabil 2007;88:1658-61.

5 Sikdar S, Shah JP, Gebreab T, et al. Novel applications of ultrasound technology to visualize and characterize myofascial trigger points and surrounding soft tissue. Arch Phys Med Rehabil 2009;90:1829-38.

6 Shah JP. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. J Appl Physiol 2005;99:1977-84.

7 Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle emg activity. Spine 1993;18:1803-7.

8 Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore: Williams & Wilkins 1999;1664p.

9 ** Fernández-de-las-Peñas C. Myofascial head pain. Curr Pain Headache Rep 2015;19:28.

10 Hägg G, Anderson P, Hobart D, et al. Static work load and occupational myalgia: a new explanation model. Electromyographical Kinesiology 1991;141-4.

11 Shah JP, Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. J Bodyw Mov Ther 2008;12:371-84.

12 Treaster D, Marras WS, Burr D, et al. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work. J Electromyogr Kinesiol 2006;16:115-24.

13 Kaergaard A, Andersen JH. Musculoskeletal disorders of the neck and shoulders in female sewing machine operators: Prevalence, incidence, and prognosis. Occup Environ Med 2000;57:528-34.

14 Gerwin RD, Dommerholt J, Shah JP. An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation. Curr Pain Headache Rep 2004;8:468-75.

15 Brückle W, Stückfull M, Fleckenstein W, et al. Gewebe-pO2-Messung in der verspannten Rückenmuskulatur. Z Rheumatol 1990;49:208-16.

16 ** Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol 2008;7:70-83.

17 Passatore M, Roatta S. Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: Whiplash associated disorders (WAD) as a model. Eur J Appl Physiol 2006;98:423-49.

18 Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. Arthritis Res Ther 2007;9:216.

19 Gockel M, Lindholm H, Alaranta H, et al. Cardiovascular functional disorder and stress among patients having neck-shoulder symptoms. Ann Rheum Dis 1995;54:494-7.

20 Furlan R, Colombo S, Perego F, et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. J Rheumatol 2005;32:1787-93.

21 Hallman DM, Lindberg LG, Arnetz BB, et al. Effects of static contraction and cold stimulation on cardiovascular autonomic indices, trapezius blood flow and muscle activity in chronic neck-shoulder pain. Eur J Appl Physiol 2011;111:1725-35.

22 Lyskov E. Autonomic regulation in musculoskeletal pain. Pain Perspect [Internet] 2012;35:62.

23 Critchley HD, Elliott R, Mathias CJ, et al. Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci 2000;20:3033-40.

24 Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. J Neurosci 2006;26:12165-73.

25 Baliki MN, Geha PY, Jabakhanji R, et al. A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis. Mol Pain 2008;4:47.

26 ** Morikawa Y, Takamoto K, Nishimaru H, et al. Compression at myofascial trigger point on chronic neck pain provides pain relief through the prefrontal cortex and autonomic nervous system: a pilot study. Front Neurosci 2017;11:186.

27 Hoheisel U, Koch K, Mense S. Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. Pain 1994;59:111-8.

28 Fernández-De-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, et al. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. Cephalalgia 2007;27:383-93.

29 Sperry MA, Goshgarian HG, et al. Ultrastructural changes in the rat phrenic nucleus developing within 2 h after cervical spinal cord hemisection. Exp Neurol 1993;120:233-44.

30 Hong CZ. Lidocaine injection versus dry needling to myofascial trigger point: The importance of the local twitch response. Am J Phys Med Rehabil 1994;73:256-63.

31 Chen J, Chung K, Hou C, K, et al. Inhibitory effect of dry needling on the spontaneous electrical activity recorded from myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscle. Am J Phys Med Rehabil 2001;80:729-35.

32 Cagnie B, Barbe T, De Ridder E, et al. The influence of dry needling of the trapezius muscle on muscle blood flow and oxygenation. J Manipulative Physiol Ther 2012;35:685-91.

33 Sandberg M, Larsson B, Lindberg LG, et al. Different patterns of blood flow response in the trapezius muscle following needle stimulation (acupuncture) between healthy subjects and patients with fibromyalgia and work-related trapezius myalgia. Eur J Pain 2005;9:497-510.

34 Sandberg M, Lundeberg T, et al. Effects of acupuncture on skin and muscle blood flow in healthy subjects. Eur J Appl

Physiol 2003;90:114-9.

35 Sandberg M, Lindberg LG, Gerdle B. Peripheral effects of needle stimulation (acupuncture) on skin and muscle blood flow in fibromyalgia. *Eur J Pain* 2004;8:163-71.

36 Hsieh YL, Yang SA, Yang CC, et al. Dry needling at myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles modulates the biochemicals associated with pain, inflammation, and hypoxia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:342165.

37 Shah JP, Danoff J V, Desai MJ, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:16-23.

38 Kostopoulos D, Nelson AJ, Ingber RS,

et al. Reduction of spontaneous electrical activity and pain perception of trigger points in the upper trapezius muscle through trigger point compression and passive stretching. *J Musculoskelet Pain* 2008;16:267-79.

39 Banks SL, Jacobs DW, Gevirtz R, et al. Effects of autogenic relaxation training on electromyographic activity in active myofascial trigger points. *J Musculoskelet Pain* 1998;6:23-32.

40 Larsson SE, Bodegård L, Henriksson KG, et al. Chronic trapezius myalgia: morphology and blood flow studied in 17 patients. *Acta Orthop* 1990;61:394-398.

41 Kietrys DM, Palombaro KM, Azzaretto E, et al. Effectiveness of dry needling for upper-quarter myofascial pain: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2013;43:620-34.

42 Cagnie B, Dewitte V, Coppieters I, et al. Effect of ischemic compression on trigger points in the neck and shoulder muscles in office workers: a cohort study. *J Manipulative Physiol Ther* 2013;36:482-9.

43 France S, Bown J, Nowosilskyj M, et al. Evidence for the use of dry needling and physiotherapy in the management of cervicogenic or tension-type headache: a systematic review. *Cephalalgia* 2014;34:994-1003.

44 Liu L, Huang QM, Liu QG, et al. Effectiveness of dry needling for myofascial trigger points associated with neck and shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:944-55.

45 ** Cagnie B, Castelein B, Pollie F, et al. Evidence for the use of ischemic compression and dry needling in the

management of trigger points of the upper trapezius in patients with neck pain: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:573-83.

46 ** De Meulemeester K, Castelein B, Coppieters A. Comparing trigger point dry needling and manual pressure technique for the management of myofascial neck/shoulder pain: a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2017;40:11-20.

47 Gautschi R. *Manuelle Triggerpunkt-Therapie*. Stuttgart: Thieme Georg Verlag 2016;pp.712.

* à lire

** à lire absolument

COVID-19: ESSAI CLINIQUE EUROPÉEN; ÉTHIQUE PHARMACEUTIQUE

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Face au SARS-CoV-2, faute de disposer, avant longtemps, d'un vaccin, c'est un premier espoir thérapeutique à l'échelon du Vieux Continent. Dénommé Discovery, un essai clinique sans précédent visant à évaluer l'efficacité de plusieurs traitements de la maladie Covid-19 vient d'être lancé. «Tout est prêt, nous n'attendons plus que les médicaments» expliquait, il y a quelques jours, le Pr Yazdan Yazdanpanah (Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat, Paris) qui coordonne cet essai au sein du consortium «REACTing».

Ce consortium multidisciplinaire rassemble «les groupes de recherche français d'excellence». Il ne cible aucune maladie en particulier et peut intervenir sur toutes les émergences infectieuses, notamment zoonotiques. Son domaine d'action est large, allant de la recherche fondamentale aux sciences humaines et sociales – et ce tout en privilégiant une approche transverse. Il vise à préparer «en temps de paix» le volet recherche de la réponse aux crises sanitaires. Créé au lendemain de la pandémie de grippe H1N1, ce consortium dispose désormais d'un fonds d'amorçage d'un million d'euros pour couvrir les premiers frais des programmes de recherche lancés en urgence, en attendant que des sources de financement classiques comme l'Agence nationale française de la recherche prennent le relais.

Il s'agit aujourd'hui, avec Discovery, d'une étude multicentrique prévue pour inclure 3200 patients hospitalisés pour

des formes graves de la maladie en Europe – dont 800 en France. Randomisée, elle comprendra quatre bras de traitement. Le premier quart des malades bénéficiera de la prise en charge actuelle: traitements non spécifiques et symptomatiques (*standard of care*). Le deuxième recevra le remdesivir, un antiviral de Gilead Sciences qui fait déjà l'objet de plusieurs essais cliniques contre le SARS-CoV-2. Le troisième sera traité par Kaletra (ritonavir/lopinavir, AbbVie, déjà indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH) et le dernier par une association de Kaletra et d'interféron bêta. Bien évidemment, les trois derniers groupes bénéficieront également des traitements non spécifiques et symptomatiques

En France, cet essai clinique est porté par deux structures. D'une part, le Centre international de recherche en infectiologie de Lyon (Inserm, Université Claude Bernard, École normale supérieure de Lyon et CNRS). D'autre part le centre méthodologique du consortium «REACTing» coordonné par l'Inserm. Cet essai clinique est dit «évolutif»: si une molécule apparaît comme inefficace, elle sera abandonnée. À l'inverse, si un candidat thérapeutique semble présenter un intérêt, il pourra être testé dans le cadre de l'essai. «Nous n'excluons pas la possibilité de recours à l'usage compassionnel de ces traitements» explique en outre le Pr Florence Ader, l'une des responsables de cet essai. Le choix des molécules employées dans l'étude «est motivé par l'avis de

l'OMS» précise d'autre part le Pr Yazdanpanah.

Quid de la chloroquine qui est depuis peu au centre d'une controverse, en France, après les propos tenus par le Pr Didier Raoult (Institut hospitalo-universitaire de Marseille)?¹ Cette molécule n'a pas été retenue par le comité scientifique du consortium REACTing présidé par le Pr Jean-François Delfrayssy. «Nous aurions pu l'inclure, cela a été sérieusement envisagé, mais nous avons considéré qu'elle présentait trop de problèmes d'interactions médicamenteuses», précise ce spécialiste. Un essai clinique évaluant la chloroquine, portant sur vingt-quatre malades atteints du Covid-19, devrait toutefois être prochainement mené à l'Institut hospitalo-universitaire de Marseille, par le Pr Didier Raoult et son équipe.

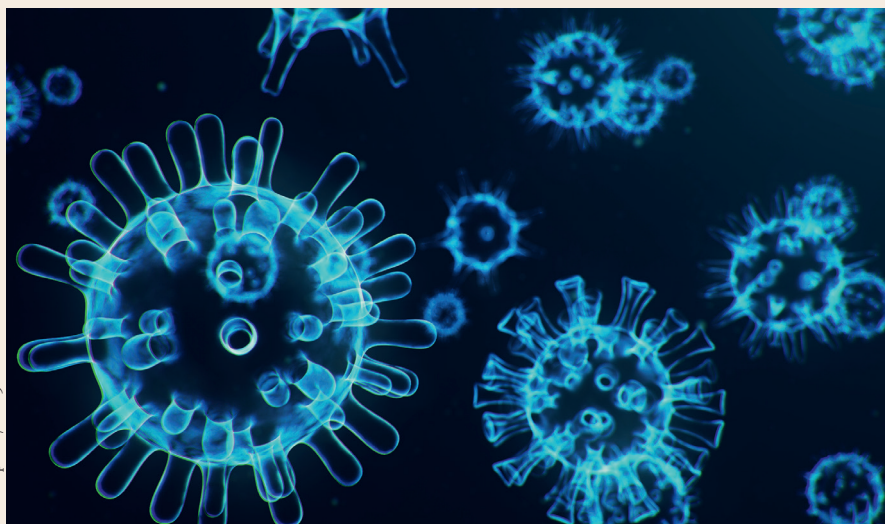
L'essai clinique Discovery sélectionné fait partie des vingt projets² retenus par REACTing pour lutter contre l'épidémie

de Covid-19. Ces projets sont répartis en quatre catégories: trois projets de recherche en épidémiologie, avec notamment des travaux de modélisation mathématique permettant d'anticiper le risque d'importation du SARS-Cov-2, sept de recherche fondamentale, six de recherche clinique (dont la mise au point d'un modèle animal), sans oublier quatre de recherche en sciences sociales et politiques.

«Concernant ce dernier axe nous allons faire des recherches sur deux aspects, détaille Daniel Benamouzig, chercheur au centre de sociologie des organisations à Sciences Po. En premier lieu, nous allons évaluer les effets de la circulation scientifique dans un contexte de science ouverte. On assiste en effet à la diffusion d'informations très risquées, voire de fake news. Notre autre sujet est l'étude comparée des réactions de régimes autoritaires ou plus démocratiques dans leur gestion de l'information et de la crise.»

Ces annonces coïncident, en France, avec la publication, à la demande du gouvernement, d'une «contribution»³ du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) sur les enjeux éthiques de la lutte contre la pandémie de Covid-19. Ce comité aborde notamment (assez rapidement) la question de «la responsabilité de l'industrie pharmaceutique». «L'industrie pharma-

MÊME EN SITUATION D'URGENCE, LES PRATIQUES DE LA RECHERCHE IMPLIQUANT L'ÊTRE HUMAIN DOIVENT RESPECTER LE CADRE ÉTHIQUE ET DÉONTOLOGIQUE



ceutique européenne et singulièrement française doit participer aux efforts de recherche académique en mettant à disposition des équipes d'éventuels candidats médicaments ou candidats vaccins, écrit-il. Le CCNE recommande aussi que les compagnies pharmaceutiques intègrent dans leurs pratiques une vision collective, attendue, dans ce contexte de pandémie, de toutes les parties prenantes concernées, en dépassant les considérations strictement économiques.»

Le CCNE rappelle aussi que, «même en situation d'urgence», les pratiques de la recherche impliquant l'être humain doivent respecter le cadre éthique et déontologique, notamment à l'égard des patients qui sont inclus dans les protocoles de recherche clinique.

Et ce même CCNE de souligner «une exigence à respecter»: celle des «données de santé». «Des personnes à l'étranger et plus récemment en France ont choisi de révéler publiquement leur état de santé, observe-t-il. De telles situations entraînent des élans de solidarité, d'empathie visibles sur les réseaux sociaux. Elles peuvent participer à dédramatiser certaines expériences de confinement à domicile, dans une sorte "d'éducation par le vécu". Ces décisions doivent en tous les cas être prises en toute connaissance de cause (des propos malveillants peuvent aussi être tenus), sans pression sociale.»

Pour autant, le CCNE recommande qu'il soit rappelé impérativement à tous les acteurs, particuliers, soignants, acteurs publics et médias qu'il existe des textes de loi concernant le respect de la confidentialité des données médicales et l'identité des personnes atteintes et qu'ils doivent prévaloir en situation d'épidémie et de menace pour la santé. On ajoutera, enfin, une autre production, scientifique, concernant le rôle possible de la transmission du SARS-CoV-2 via les animaux domestiques et l'alimentation.⁴ Le cas échéant, nous y reviendrons.

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

2 Covid-19: 20 projets de recherche sélectionnés pour lutter contre l'épidémie. Communiqué de l'Institut national français de la santé et de la recherche médicale (Inserm) 12 mars 2020.

3 La contribution du CCNE à la lutte contre COVID-19: Enjeux éthiques face à une pandémie. Comité consultatif national d'éthique français, 13 mars 2020.

4 Covid-19: le rôle potentiel des animaux domestiques et des aliments dans la transmission du virus. Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 11 mars 2020.

CARTE BLANCHE



Michèle Gennart

Dr Phil. psychologue-psychothérapeute FSP
Avenue Druey 1
1018 Lausanne
gennart@bluewin.ch

SURVIVRE À UN PROJET INFANTICIDE

Cela fait plus de quinze ans que Maria me consulte de façon espacée. Elle est au bénéfice d'une rente AI pour des douleurs somatoformes et un trouble dépressif récurrent. Son médecin traitant avait sollicité ma collaboration; la patiente avait accepté par respect pour lui. Elle n'avait d'autre demande que le soulagement de ses douleurs et une assistance face aux défis de sa vie quotidienne: pénurie d'argent, conflits juridiques avec son ex-mari... Ses besoins et mes possibilités n'étaient pas franchement concordants, mais nous avons néanmoins tenté l'aventure. La vie de Maria avait basculé à la naissance de son premier enfant: une fille affectée d'un handicap, non détecté lors des examens de routine de la grossesse. La naissance est traumatique: le handicap est révélé et l'enfant, retiré à sa mère pour être envoyé dans l'hôpital spécialisé d'une autre ville. La douleur ne quitte plus Maria depuis lors: dépression et douleurs diffuses dans tout son corps. Elle s'isole, est inconsolable. Le couple ne résiste pas; face à la violence du mari, Maria est vivement encouragée à se séparer. Elle arrive à Lausanne où une institution spécialisée peut recevoir sa fille Clara. Un patient travail de réseau s'opère avec le médecin traitant



© istockphoto/jestewartphoto

et les différents intervenants engagés dans la situation.

Tous, nous devons résister à l'irritation et aux tentations de rejet que son attitude peut susciter: plaintes douloureuses intarissables au nom desquelles elle repousse la plupart de nos propositions, ressentiment et suspicion marqués vis-à-vis des différents systèmes d'assistance et de soins.

Comme bien des patients à tendance paranoïde, Maria se vit comme persécutée, sans réaliser qu'elle se bat aussi comme une redoutable guerrière, en particulier en faveur de sa fille pour laquelle elle obtient d'ailleurs les meilleurs soins. Elle entrera même en conflit avec l'AI qui juge sa fille inapte à la réinsertion, et lui obtiendra une belle place de travail à temps partiel. Régulièrement, cependant, elle m'a fait froid dans le dos en évoquant le malheur lié à la naissance de sa fille et les pleurs qui l'assaillent à chaque anniversaire de celle-ci. J'ai mal pour Clara. Cette mère ne pourrait-elle, pour une fois, se réjouir – si possible visiblement – que sa fille soit venue au monde? Tout récemment, elle m'a révélé un élément qui m'a éclairée quant à l'horreur persistante entourant cette naissance: le père a tenté plus d'une fois d'étouffer l'enfant en la couvrant d'une épaisse couverture. Il a aussi proposé d'empoisonner son lait. La mère n'en a parlé à personne.

Par son silence, elle a été comme complice des intentions infanticides, et l'enfant aurait pu mourir. Par ses actes, elle n'a cessé de lutter pour que sa fille vive et ait une place dans le monde. Le père est aujourd'hui décédé. Maria a contenu en elle la part monstrueuse qui a marqué l'histoire de la famille. Ses douleurs m'apparaissent soudain comme un reflet de ce mal ténébreux.

Clara, elle, s'est bien développée. Je l'ai rencontrée quelquefois; elle a le charme indéfinissable des enfants qui ont survécu à l'horreur. Certes, elle présente des traits autistiques qui me font songer à toutes les épreuves qu'elle a dû endurer seule. Mais elle chante... Depuis sa plus tendre enfance, elle fait résonner la maison de ses chants et a une très belle voix qui m'évoque la figure d'Orphée, ce héros qui a pu traverser les enfers et en amadouer les gardiens grâce à la beauté de sa musique. Avec sa présence rayonnante, Clara pourrait bien être capable de s'attirer les grâces de son environnement. Le lien qui s'est soudé entre mère et fille m'interroge néanmoins. Les deux ont appris à s'occuper l'une de l'autre, à se sauver mutuellement; la mère se bat pour faire une place à sa fille; cette dernière protège sa mère du désespoir. Il se pourrait toutefois que ce pacte tacite limite en partie l'horizon de vie de Clara.

LU POUR VOUS Et si les maladies non transmissibles étaient en réalité contagieuses?

Le siècle passé a vu une nette diminution des maladies transmissibles et une augmentation des maladies non transmissibles (MNT), qui comptent pour 70% de la mortalité. Des données montrent que les MNT sont parfois liées à des déséquilibres (dysbioses) du microbiote. Il est

donc possible que certaines MNT aient une composante microbienne et soient ainsi transmissibles via le microbiote. Le plus connu réside dans le côlon, récemment mis en évidence dans le traitement du *Clostridium* résistant par une greffe fécale, et, selon des modèles animaux, pour le traite-

ment de l'obésité et d'autres MNT. Le diabète de type 2 est souvent associé à l'obésité et, chez l'animal, il est aussi transmissible via le microbiote. La même chose est valable pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Comment déterminer la transmission des maladies infectieuses (selon le postulat de Koch)? Dans le cas de la maladie liée au microbiote, la dysbiose est retrouvée en présence de MNT; elle peut être cultivée en laboratoire; elle provoque des maladies lorsqu'elle est inoculée à un sujet sain; et, enfin, depuis ce sujet inoculé, on peut recultiver le microbiote dysbiotique. On peut donc dire selon Koch que les MNT sont transmissibles, en partie probablement dans la mesure où notre microbiote est défini par nos comportements et le fait que des personnes proches ont souvent

des comportements similaires.

Commentaire: Nous connaissons en partie notre microbiote intestinal bactérien mais nous ignorons pratiquement tout des champignons et des virus, ainsi que des microbiotes d'autres organes. Dans le futur, pourra-t-on imaginer une greffe fécale remplaçant le bypass gastrique dans le traitement définitif de l'obésité et du diabète? Cela semble pour l'heure rester un lointain mirage, mais un jour peut-être?...

Dr Élodie Dory

Unisanté, Lausanne

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

Finlay BB, et al. Are non communicable diseases communicable? *Science* 2020;367:250-1.



© istockphoto/SolStock

POINT DE VUE

RÉÉCRIRE NOTRE GÉNOME? RÉPONSES DE L'ALLEMAGNE, DU ROYAUME-UNI ET DE LA FRANCE

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

L'Union européenne, en matière sanitaire, reste toujours à construire – en témoigne aujourd'hui l'absence totale d'harmonisation et de solidarité dans la lutte contre l'épidémie due au SARS-CoV-2. Peut-on désormais espérer qu'il en aille un jour différemment dans le champ de la bioéthique? La publication d'un document important le laisse penser – document intitulé «Déclaration Commune Éthique et modification ciblée du génome humain transmissible à la descendance». ¹ Publié dans *Nature*, ² il est signé des présidents du Comité consultatif national français d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) et de ses homologues allemand (Deutscher Ethikrat) et britannique (Nuffield Council on Bioethics).

C'est un texte historique en ce qu'il prend, enfin, clairement date: les trois institutions «appellent conjointement les

États et les décideurs internationaux à placer les enjeux éthiques au cœur de toute discussion sur l'édition du génome – et à ce que soit développée une gouvernance mondiale sur ce sujet».

L'heure était venue. Les récents essais (hautement controversés) et autres projets en cours de «modification du génome d'enfants à naître» ne laissent plus place au silence de ces trois institutions en charge de l'éthique sur le Vieux Continent. Ces essais et projets attestent, expliquent-elles «d'un intérêt croissant pour la possibilité de faire de l'humain génétiquement modifié une réalité». Aussi, «les questions morales et sociétales que soulèvent ces évolutions» imposent-elles «que soit renforcée la réflexion éthique dans le cadre de débats publics».

Rappel des auteurs de l'avis aux citoyens peu au fait du sujet: les techniques d'édition génomique (de «réécriture du génome») permettent de modifier de façon ciblée chez les êtres vivants certaines séquences d'ADN. Elles sont ainsi susceptibles (en

théorie) d'être utilisées dans le cadre de la procréation humaine médicalement assistée. En modifiant l'ADN des gamètes, de leurs précurseurs ou de l'embryon, ces techniques permettraient d'influer sur les caractéristiques de l'enfant à naître (édition du génome transmissible à la descendance).

Les procédés actuellement disponibles ne sont généralement cependant pas encore considérés comme «suffisamment sûrs» pour être appliqués chez l'Homme – à supposer qu'ils doivent et puissent l'être. «De ce point de vue, leur utilisation par le chercheur chinois He Jiankui, dans le but de modifier le génome de jumelles nées en 2018, a été unanimement condamnée, tant en Chine qu'à l'étranger, comme étant inacceptable du point de vue éthique» rappellent les trois institutions.

Mais elles ajoutent aussitôt que les «préoccupations médicales actuelles quant à l'innocuité de ces procédés pourraient s'atténuer si à l'avenir les avancées scientifiques et techniques aboutissaient à en réduire les limites et les risques». Après la

première du chercheur chinois, d'autres scientifiques ont d'ores et déjà annoncé leur intention de lancer des essais cliniques d'édition du génome chez l'Homme – sous réserve d'obtenir l'autorisation des autorités éthiques et réglementaires.

Et point ne sert de cacher la réalité. «Bien qu'il soit à ce jour impossible de prédire si et, le cas échéant quand, un seuil de sécurité acceptable pourra être atteint, le champ des applications potentielles de l'édition du génome humain semble si vaste que de nombreux comités, groupes de réflexion, et individus à travers le monde envisagent la pertinence de leur usage par la société et leur acceptabilité éthique» observe-t-on encore à Berlin, Londres et Paris.

On ajoute qu'un comité consultatif d'experts de l'OMS (ainsi qu'une commission internationale constituée de plusieurs académies nationales des sciences) ont commencé à élaborer des normes de gouvernance pour d'éventuelles futures applications de l'édition du génome humain transmissible. «Ces initiatives de réflexion se caractérisent toutefois par un nombre relativement faible de parties prenantes et se centrent essentiellement sur des questions pratiques, telles que l'évaluation bénéfices-risques de ces techniques ou encore quand et comment leur mise en application pourrait avoir lieu» pointent le CCNE, le Nuffield Council on Bioethics et le Deutscher Ethikrat. Trois institutions qui mènent des réflexions éthiques et rendent des avis sur des questions liées aux avancées de la médecine et des sciences de la vie et qui ont noué depuis longtemps des liens et une collaboration étroites.

La modification du génome humain transmissible à la descendance est illégale dans ces trois pays européens. Mais on sait que la situation est différente dans d'autres pays, «où la législation est parfois inexistante, ambiguë ou non suivie d'effet». Aussi, les trois institutions tiennent-elles à attirer l'attention sur une série de points fondamentaux faisant consensus dans leurs différents avis. Elles appellent en particulier à tenir compte des points suivants:

1. «Conscients que l'édition du génome transmissible soulève de profondes questions éthiques de portée mondiale, que de nombreux États ne disposent pas de garde-fous juridiques efficaces et qu'aucune instance internationale n'est en mesure d'édicter des règles de portée universelle, nous appelons les États à placer de façon univoque l'édition du génome transmissible

sous le contrôle des autorités publiques concernées et de sanctionner tout abus de façon appropriée.»

2. «Aucun essai clinique d'application de l'édition du génome transmissible à la descendance ne saurait être mené avant qu'un grand débat de société ne soit organisé sur l'acceptabilité par la société de ces interventions. Ce débat doit aller au-delà de la simple analyse des risques et des bénéfices et tenir compte des principes éthiques. La définition de normes éthiques, à considérer lors d'éventuelles applications à venir, nécessite un débat tant au niveau local qu'international et doit intégrer toutes les composantes de la société.»

3. «Aucun essai clinique d'application de l'édition du génome transmissible ne saurait avoir lieu tant que la recherche n'aura pas ramené à un niveau acceptable les incertitudes considérables planant actuellement sur les risques d'une utilisation clinique.

4. Aucun essai clinique d'application de l'édition du génome transmissible ne saurait recevoir d'autorisation tant que les risques d'effets indésirables, pour les individus, les groupes et la société dans son ensemble, n'auront pas été convenablement évalués et que des mesures n'auront pas été instaurées pour en assurer le suivi et le contrôle.»

Les trois comités d'éthique conçoivent certes qu'il pourrait se présenter des cas où l'application clinique de l'édition du

génome transmissible «pourrait être moralement permise». Ainsi, «ils ne considèrent pas que la lignée germinale humaine soit catégoriquement inviolable». Ils «diffèrent toutefois quant au périmètre de cette éventuelle possibilité».

Si les trois avis émis par nos comités fournissent des éléments permettant de considérer que l'utilisation des techniques d'édition génomique pourrait être acceptable pour prévenir la transmission de maladies héréditaires graves, le CCNE exprime sa totale opposition aux applications correspondant aux démarches «d'Homme augmenté» répondant à une vision transhumaniste. Le Deutscher Ethikrat recommande, lui, une évaluation de ces applications au cas par cas. Quant au Nuffield Council, pragmatique, il ne défend pas le principe d'une distinction normative, entre utilisations acceptables et inacceptables, mais considère que les décisions devront prendre en compte les intérêts et les responsabilités des personnes, dans un contexte sociétal et technique donné.

Où l'on voit, Brexit ou pas, toutes les nuances, le charme et les ambiguïtés de la réflexion éthique dans ces trois pays du Vieux Continent.

1 «Modification du génome» et position commune, Avis 133 Comité consultatif national français d'éthique, 2 mars 2020.

2 Archard D, Dabrock P, Delfraissy JF. Human-genome editing: ethics councils call to governments worldwide. *Nature* 2020;579:29.

**LES DÉCISIONS
DEVRONT
PRENDRE EN
COMPTE LES
INTÉRÊTS ET
LES RESPONSABILITÉS DES
PERSONNES**



© istockphoto/pobaa

MISCELLANÉES VIRALES, LITTÉRAIRES, SEXUELLES ET VACCINALES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Albert Camus et le Covid-19

Depuis le *Journal de l'Année de la Peste*¹ on sait que les épidémies ne sont pas sans lien avec la littérature. Elles peuvent aussi inciter à la lecture. En Italie, aujourd'hui touchée par l'épidémie de Covid-19, *La Repubblica*² rapportait il y a peu que la progression, dans la population, du nouveau coronavirus, était corrélée à un vif regain d'intérêt pour deux ouvrages célèbres: *La Peste* d'Albert Camus et *L'Aveuglement* du Portugais José Saramago, respectivement parus en 1947 et en 1995.

L'œuvre de Saramago évoque une épidémie foudroyante de cécité et le confinement des infectés. Avec Camus, nous sommes dans les années 1940, à Oran (France), cité coupée du monde du fait de la peur de la contagion. «Ce qui était familier devient soudain menaçant. En cela, le livre de Camus fait probablement écho au ressenti de certains Français et Italiens en ce moment», observe aujourd'hui l'universitaire Aurélie Palud auteure, en 2014, d'une thèse sur l'imaginaire des fictions épidémiques³ – thèse

dans laquelle elle a analysé les effets de la quarantaine sur le rapport à la famille, à autrui, au langage.

«Mon projet de recherche se fonde sur la volonté d'ériger le récit d'épidémie en genre à part entière et sur l'hypothèse d'une intertextualité camusienne dans le récit contemporain, écrit-elle.

Travaillés par cette forme de contagion, les récits du corpus (García Márquez, Le Clézio, Stewart O'Nan, Saramago, Goytisolo) autorisent une approche «allégorique» au sens où Walter Be Benjamin entend ce terme: écriture de la ruine, de l'éclatement et de la fuite du sens. En retour, cette relecture de *La Peste* à l'ère contemporaine doit favoriser une approche renouvelée du roman».

On sait que depuis septante ans la Peste a nourri de multiples lectures allégoriques. Pour Camus, son récit décrit «la lutte de la résistance européenne contre le nazisme. La preuve en est que cet ennemi qui n'est pas nommé, tout le monde l'a reconnu, et dans tous les pays d'Europe, écrit-il en 1955 dans une lettre à Roland Barthes. [...]

La Peste, dans un sens, est plus qu'une chronique de la résistance. Mais assurément, elle n'est pas moins».

Les épidémies ne sont pas les seuls événements catastrophiques à inciter à la lecture. En France, les attentats terroristes de novembre 2015 ont été suivis d'un vif regain d'intérêt

pour *Paris est une fête* d'Ernest Hemingway. Puis l'incendie de la cathédrale de la capitale (avril 2019) avait vu le même phénomène vis-à-vis du *Notre-Dame de Paris* de Victor

Hugo. Quant à *La Peste*, le roman avait suscité un regain d'intérêt au Japon après la catastrophe de Fukushima en mars 2011.

La Prep, le VIH/sida et la parité

Aujourd'hui, en France, un tiers des découvertes de séropositivité vis-à-vis du VIH/sida concerne des femmes. «Parmi elles, et ce dans l'indifférence générale, les femmes migrantes, les travailleuses du sexe, les usagères de drogues et les femmes trans sont en première ligne, observe l'association Aides. Pourtant, des réponses existent, dont la Prophylaxie préexposition (Prep). Ce traitement préventif contre le VIH fonctionne aussi pour les femmes ! Il est plus que temps que les autorités de santé publique s'investissent pour promouvoir et rendre accessible cet outil afin de donner aux femmes les moyens de se protéger et de reprendre le pouvoir sur leur prévention.» Aides rappelle qu'en Angleterre une corrélation entre la baisse massive des découvertes de séropositivité et le déploiement

de la Prep a pu être établie. L'association ajoute qu'en France les chiffres concernant les populations qui utilisent le plus la Prep (les hommes gays nés en France) sont «plus qu'encourageants». Pour autant, alors que les femmes issues de certains groupes de population sont en droit d'y accéder, seuls 3% des personnes sous Prep sont des femmes. Et ce parce que les femmes les plus exposées (les femmes migrantes, les travailleuses du sexe, les usagères de drogues et les femmes trans) ne sont pas informées. «Nous dénonçons l'hypocrisie des politiques qui, tout en multipliant les discours contre les violences sexistes et sexuelles et les inégalités de genre, ne permettent pas concrètement aux femmes les plus exposées au VIH de s'en protéger» déclare l'association, pour qui cette situation «continue à faire le lit de l'épidémie».

ERVEBO, avancée vaccinale «majeure» contre Ebola

ERVEBO, premier vaccin vivant atténué disponible contre le virus Ebola de type Zaïre possède désormais une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe pour les adultes, autorisation déclinée en France depuis le 5 février 2020. La Haute Autorité française de Santé (HAS) vient de procéder à son évaluation et «le reconnaît comme une innovation majeure en prévention de cette maladie». Elle vient aussi de confirmer la stratégie vaccinale pour les personnes susceptibles d'être exposées au virus – notamment les équipes qui partent en mission humanitaire en zone épidémique – et a défini la stratégie vaccinale à enclencher si un cas se déclarait en France.

On sait que l'épidémie de maladie à virus Ebola a été déclarée urgence de santé publique de portée internationale par l'Organisation mondiale de la santé. Identifié pour la première fois en 1976, ce virus



D.R.

sévit, depuis, essentiellement en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest où plusieurs épidémies se sont succédées. La dernière en date touche, depuis 2018, la République démocratique du Congo (RDC). Des professionnels de santé mobilisés pour prendre en charge les malades durant ces épidémies ont été contaminés, avec, au 17 août 2019, 154 cas répertoriés en RDC. Compte tenu de l'enjeu de santé publique que représente la maladie à virus Ebola, la commission de la transparence de la HAS a mené une évaluation anticipée de ce vaccin pour rendre un avis dans les plus brefs délais. Elle a ainsi reconnu son efficacité et le progrès

majeur qu'il représente. Les études disponibles ont démontré une efficacité entre 65 et 100% en prévention de la maladie à virus Ebola. Par ailleurs, les effets indésirables observés avec ce vaccin sont globalement comparables à ceux des autres vaccins injectables utilisés chez l'adulte.

Il subsiste toutefois des incertitudes, notamment sur la durée de la protection. Sur la base de l'ensemble de ces données, la HAS a conclu à «une amélioration majeure du service médical rendu».

La HAS considère désormais que le vaccin ERVEBO peut être utilisé chez les personnes âgées de 18 ans ou plus et susceptibles d'être exposées au

virus. En France, c'est essentiellement les professionnels se rendant en zone épidémique en fonction de leur niveau d'exposition attendu. Les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas en France et ceux ayant été exposés à des fluides corporels contaminés (salive, larmes, sang...) peuvent également être vaccinés. Pour compléter les recommandations en vigueur, la HAS précise que ce vaccin pourrait aussi être utile en cas de déclaration d'un cas sur le territoire national français - pour la vaccination de personnes potentiellement exposées. La vaccination devrait alors être réalisée le plus précocement

possible après l'exposition et être envisagée au cas par cas pour les populations pour lesquelles les données sont encore limitées (enfants, femmes enceintes et allaitantes, immunodéprimés).

1 Defoe D. Journal de l'Année de la Peste Trad. de l'anglais par Francis Ledoux, préface d' Henri H. Mollaret. Paris: Editions Gallimard, collection Folio classique.

2 De Santis R. Libri, effetto coronavirus: in classifica tornano «La peste» e «Cecità» La Repubblica, 27 février 2020.

3 Palud A. La contagion des imaginaires: lectures camusiennes du récit d'épidémie contemporain. Doctorat de Littératures comparées à l'Université Rennes 2, 2014.

4 Utilisation du vaccin contre la maladie à virus Ebola ERVEBO. Recommandations vaccinales, Haute Autorité française de santé, 2 mars 2020.

REVUE DE PRESSE

Genève: le nombre de décès double en deux jours

«La situation est grave.» Adrien Bron, directeur général de la Santé, ne le cache pas ce dimanche: «Les jours qui viennent vont être critiques pour le système de soins.» Dans le bilan sanitaire livré cet après-midi, il a qualifié le tableau de tout à fait préoccupant. Alors que le canton déplorait vendredi 7 décès liés à l'épidémie, désormais 13 personnes en sont mortes; 179 personnes sont hospitalisées. Ce dimanche à la mi-journée, 36 patients étaient intubés en raison du COVID-19 alors qu'ils n'étaient que 12 la semaine dernière. Au total, si on ajoute les autres maladies, le nombre de patients intubés est supérieur. Au total, à ce jour, 1144 personnes ont été diagnostiquées positives au coronavirus, a précisé la docteure Aglaé Tardin, future médecin cantonale. Comme les tests diagnostiques sont réservés aux soignants et aux personnes les plus vulnérables, ce chiffre ne reflète évidemment pas la réalité dans sa globalité. (...)

Selon nos sources, une part non négligeable de personnes intubées

sont plus jeunes que le profil initialement décrit: moins de 65 ans et sans maladies associées. «Pour l'heure, nous n'avons que le profil des personnes décédées, mais nous nous intéresserons bientôt aux profils de toutes les personnes hospitalisées» a répondu la Dre Tardin.

Quid du manque de tests? «Samedi, nous espérions une livraison mais il semble que ces tests soient toujours bloqués à la frontière allemande», indique le directeur général de la Santé. Les tests demeurent donc, pour l'heure, réservés aux soignants et aux personnes les plus à risques, malgré le souhait du canton d'élargir le dépistage. Enfin, les autorités sanitaires réfléchissent à gérer la crise à l'échelle de la région. «Peut-être qu'il ne sera pas inutile de pouvoir accéder aux capacités hospitalières de la France voisine pour hospitaliser certains patients, indique Adrien Bron. Cela ne concernerait pas les patients ayant besoin de soins aigus, mais peut-être ceux en suite de traitement.»

Sophie Davaris

Tribune de Genève du 22 mars 2020

Vaste essai clinique pour quatre traitements contre Covid-19

Les quatre traitements testés à grande échelle seront les molécules suivantes: le remdesivir, le lopinavir en combinaison avec le ritonavir, ce dernier traitement étant associé ou non à l'interféron bêta, et l'hydroxychloroquine, selon un communiqué de l'Inserm, l'organisme qui chapeaute la recherche médicale en France.

«Il est prévu d'inclure 3200 patients européens incluant la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne, et peut être d'autres pays dont au moins 800 en France, hospitalisés pour une infection Covid-19 dans un service de médecine ou directement en réanimation», précise l'Institut français de la recherche médicale. «Un essai, ce sont des malades que l'on traite en milieu hospitalier sous stricte surveillance, et qui ont accès à ces molécules pour en tester l'efficacité sur le virus et sur leur évolution clinique», a précisé le Pr Salomon, directeur général de la Santé (DGS) en France lors d'un point-presse. «C'est très important de le faire rapidement et dans ces conditions.»

Depuis l'apparition du nouveau coronavirus en Chine, le Pr Didier Raoult, directeur de l'IHU Méditerranée Infection à Marseille, défend l'usage de la chloroquine contre la maladie. Il a suscité des réserves chez de nombreux autres spécialistes, qui estiment notamment que les essais qu'il a menés auprès de 24 patients ne répondent pas à tous les critères nécessaires. «Cet essai a permis d'aboutir à des résultats intéressants qui sont d'ailleurs publiés ce jour dans International Journal of Antimicrobial Agents», selon le Pr Salomon. Ce test sera «adaptatif» et «très rapidement les traitements expérimentaux inefficaces pourront être abandonnés et remplacés par d'autres molécules qui émergeront de la recherche», souligne dans le communiqué de l'Inserm Florence Ader, infectiologue à l'hôpital de la Croix-Rousse au CHU de Lyon, qui va piloter le projet. Un autre essai clinique international sera lancé «sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), baptisé "Solidarity"», indique encore l'Inserm.

Tribune de Genève du 22 mars 2020

Maintenant et après

Face à la folie du temps, au rugissement des éléments, aux situations de crise où la vie des humains se réduit à l'essentiel, chaque époque a eu son refuge, qui était aussi son mythe. Les croyances, les églises, les rois, les empereurs – et les mondes que tout cela mettait en scène. En ce temps de pandémie, c'est le système de santé. Non pour le pouvoir qu'il représente, car de pouvoir il n'a pas. Il soigne et sauve des vies, certes, mais son efficacité reste en deçà de sa force symbolique. Refuge, il l'est en raison de son souci de la fragilité et de son refus de l'indifférence. Dans un monde déshumanisé, il se tient comme un rempart. Image inversée de l'utilitarisme économique, il ne cesse de construire avec son savoir et sa pratique une sollicitude du vulnérable. Il vit et rayonne une culture qui dérange parce qu'elle s'intéresse à tout ce qui se trouve dans le champ délaissé du regard contemporain, la solidarité en particulier, qui est à la fois son moteur et son continué questionnement. On parle de système. Mais ce système n'existe qu'au travers des personnes qui l'incarnent, les soignants, leurs compétences et surtout leur amour de l'humain. Et, ces jours, pas besoin de théorie: le témoignage des risques pris au service des autres suffit.

Chaque soir, dans une consolante et étrange communion, la population ouvre les fenêtres et les ovationne de mille façons pour manifester sa reconnaissance. Magnifique rite! Ces soignants, ce sont les héros du drame de la pandémie. Des héros ordinaires qui, tous les jours, entrent dans les lieux désormais sacrés, où se jouent la vie et la mort, que sont les espaces de soins, l'hôpital et – Saint des Saints – les soins intensifs. Mais en même temps, des héros qui portent l'espérance en un monde possible et qui vaillent la peine. En pénétrant volontairement dans le cœur de la pandémie, en mettant leurs corps dans le feu où brûle le virus, ils manifestent un dépassement désintéressé, aux motifs intérieurs, antithèse du discours de la croissance-consommation. Ils l'ignorent, pour beaucoup, mais leur attitude est profondément subversive.

Hier encore, ils étaient aux yeux des économistes d'encombrants fournisseurs de prestations, des sources de coûts à contrôler par le management, voire à remplacer par la technologie. Et là, soudain, c'est l'affection-admiration générale. Elle augmente au fur et à mesure de la crise.

Nous ne sommes qu'au début, l'intensité grandit, la vague est sur le point de déferler. Une angoissante question trouble la société entière: tiendront-ils? Le système de santé va-t-il s'effondrer sous le poids de l'épuisement, du débordement des capacités et des forces – ou de la contamination – de ceux qui soignent? Beaucoup voudraient les aider. Mais comment? On s'aperçoit que leur savoir est humain mais aussi technique, qu'il se fonde sur un complexe travail en équipe et la gestion de machines. Les soignants sont précieux. Et même plus: porteurs d'un au-delà intemporel, parce que, dans leurs mains, produit de leur courage, se trouve la différence entre vivre et mourir – des malades Covid et des autres. Mais rares sont ceux d'entre eux que ce statut illusionne. Aujourd'hui portés aux nues, demain, une fois la crise passée, probablement seront-ils à nouveau considérés comme trop coûteux, inefficients, dispensables. Traités comme les pompiers new-yorkais du 11 septembre: stars déchues, abandonnées avec leurs troubles psychiques et maladies post-drame. Est-ce certain, pourtant? Peut-être aussi la santé et ceux qui s'en occupent vont-ils prendre la place nouvelle, une place plus juste, la société valorisant en même temps qu'eux la faiblesse et la finitude dont ils s'occupent?

Le présent, c'est aussi, au sein de la population, une révolution comportementale, une tension émotionnelle inédite. Tous, nous repensons l'échelle de ce qui compte. Nos quotidiens, nos aspirations, nos regards sur nous-mêmes et le monde, n'ont plus rien à voir avec ce qui, il y a trois mois encore, nous obsédait. Quantité de préoccupations et projets tombent sans regret. L'univers s'est contracté, nous pensons famille, proches, amis, nous nous entraînons en proximité. Notre angoisse devient partage. Compensant un sentiment d'enfermement, nous expérimentons une forme de simplification et d'intensification de la vie.

Au plan politique, les mesures prises à l'encontre de nos libertés sont gigantesques, jamais vues en temps de paix. Mais leur support scientifique en rachète le prix. Avec une détermination qu'on ne lui connaissait pas, l'État prend en charge les problèmes des personnes et entreprises en difficulté. Et quasi rien de cela n'est contesté. Gouvernement, population, partis politiques vivent un moment d'union, sinon dans le détail, du moins à propos de la nécessité d'une action historique.

Grand élan démocratique de solidarité et de générosité, oui, mais qui masque mal une face sombre, inégalitaire. Les travailleurs obligés par leurs employeurs de continuer à fonctionner, y compris dans des activités non essentielles,

malgré une impossibilité de respecter une distance sociale adéquate. Les familles nombreuses confinées dans de petits appartements, dont un ou plusieurs membres n'ont pas d'autre choix que de continuer leurs activités à risque (manutentionnaire, caissière, aide à la personne, etc.). Ou la solitude de beaucoup, dans une peur sans vis-à-vis, la récession sociale s'ajoutant à l'économique. Ou encore, les indépendants et précaires qui survivent à peine et sont rongés par l'incertitude du lendemain.

Dans pareille crise, la violence égoïste reste toujours tapie, prête à surgir. L'arrivée d'un médicament efficace ou d'un vaccin, durant la période où leur disponibilité sera insuffisante pour répondre à tous les besoins, sera un moment de vérité. Verra-t-on la même mentalité de prédation que dans les supermarchés? Les pays et personnes riches se serviront-ils en priorité et sans vergogne?

Au plan international, derrière une collaboration scientifique et des échanges d'informations sans précédent, on assiste à un brusque repli des pays sur eux-mêmes. Même à l'intérieur de la communauté européenne, les États commencent à confisquer ce qu'ils produisent, ou qui transite sur leur territoire, et qui présente un intérêt dans la lutte contre le Covid-19. Des lois et conventions empêchent cela: elles sont bafouées. La Suisse attend des masques et des tests, bloqués par décision politique en Allemagne, ce pays hier encore ami. Les frontières entre les États se ferment en grande partie. Une logique de santé supporte sans aucun doute ces cloisonnements. Mais le sentiment xénophobe – impossible de le nier – est à la hausse.

Un jour, au moins à l'arrivée du vaccin, nous sortirons de la crise de la pandémie. Mais pour quel modèle de société? La solidarité sociale était déjà en décomposition dans le monde d'avant. Qu'en sera-t-il, lorsqu'il faudra reconstruire l'économie sur les débris de la pandémie? Quelles révoltes ou nouvelles aspirations laisseront les souffrances, les morts, les inégalités et injustices?

Reprise du libéralisme consommateur, avec envolée technologique? Dérive autoritaire, nationaliste et sécuritaire? Ou encore réforme complète de l'ensemble des modes de vie vers une authentique durabilité? Cette réforme, espérons-la de toute notre raison. L'actuelle crise est un avertissement, un avant-goût de celle, sans vaccin et sans fin, que la science annonce avec une grande certitude sous forme d'un désastre écologique.

Bertrand Kiefer

Information santé
grand public



Auteure
Maaïke Kruseman

Prix
CHF 26.- / 25 €
194 pages, 13 x 21 cm

ISBN 9782889410637
© 2020

Changer de poids, c'est changer de vie

Comment maintenir votre perte de poids

Malgré les idées reçues, le cercle vicieux de la reprise pondérale après un régime amaigrissant est loin d'être inéluctable.

Maaïke Kruseman, professeure en Nutrition et diététique à la Haute École de Santé de Genève et docteure en Sciences de la vie, donne la parole aux « vainqueurs de l'excès de poids », ceux et celles qui ont maintenu une perte de poids avec succès. Elle lève le voile sur leur vécu, leurs réussites, leurs difficultés et leurs dialogues intérieurs que les personnes qui n'ont jamais lutté avec leur poids ont du mal à comprendre.

Largement documenté, cet ouvrage aborde les spécificités du maintien de la perte de poids : Faut-il plutôt réduire les sucres ou les graisses ? Pourquoi les protéines ont-elles une si grande place dans les régimes amaigrissants ? Que se passe-t-il au niveau du métabolisme ? Pourquoi les sensations de faim et de rassasiement ne parviennent-elles pas à réguler la prise alimentaire de certaines personnes ?

La deuxième partie laisse la place à l'action, et propose une méthode pour identifier les stratégies adaptées à chacune.

En retournant ce coupon à **Planète Santé**
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

Je commande :

..... ex. **Changer de poids, c'est changer de vie**

Frais de port 3.- pour la Suisse, offerts dès 30.-
Autres : 5 €

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

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

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène

Information santé
grand public

Collection J'ai envie de comprendre...



Auteur

Sophie Davaris
Jacques Philippe

Prix

CHF 16.- / 14 €

199 pages

ISBN 978-2-88941-059-0

© 2019

Mon alimentation et ses effets

La profusion des aliments et leur diversité ont bouleversé nos habitudes alimentaires ces dernières décennies, nous permettant de vivre en meilleure santé et plus longtemps. Toutefois, les excès et l'omniprésence de la nourriture industrielle posent problème aujourd'hui. Il devient primordial de contrer les épidémies modernes telles que l'obésité, les maladies cardiovasculaires ou le diabète. Outre l'activité physique, cette lutte passe par une alimentation équilibrée; tout en gardant le plaisir et la convivialité qui accompagnent les repas comme les petites pauses. Que devons-nous consommer ou éviter et pourquoi? Que faut-il attendre des régimes? Comment équilibrer son alimentation? Qu'est-ce qu'un trouble alimentaire? Retrouvez ici de nombreuses informations, afin de comprendre les effets positifs et négatifs de nos habitudes alimentaires, pour consommer mieux et bon.

En retournant ce coupon à **Planète Santé**
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

Je m'abonne à la collection et reçois automatiquement
chaque ouvrage dès sa parution au prix préférentiel
de CHF 10.- / 8 € par ouvrage.

Je commande :

- ex. Mon alimentation
..... ex. Le diabète
..... ex. Le cholestérol
..... ex. L'obésité

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

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

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène