

THE COLLEGE OF
FAMILY PHYSICIANS
OF CANADA



LE COLLÈGE DES
MÉDECINS DE FAMILLE
DU CANADA

AUTO- APPRENTISSAGE^{MC}

Numéro spécial 2023
Volume 38 no° 21



Autoapprentissage^{MC} en ligne

Réponse aux questions
interactives en ligne ou
téléchargement en format PDF

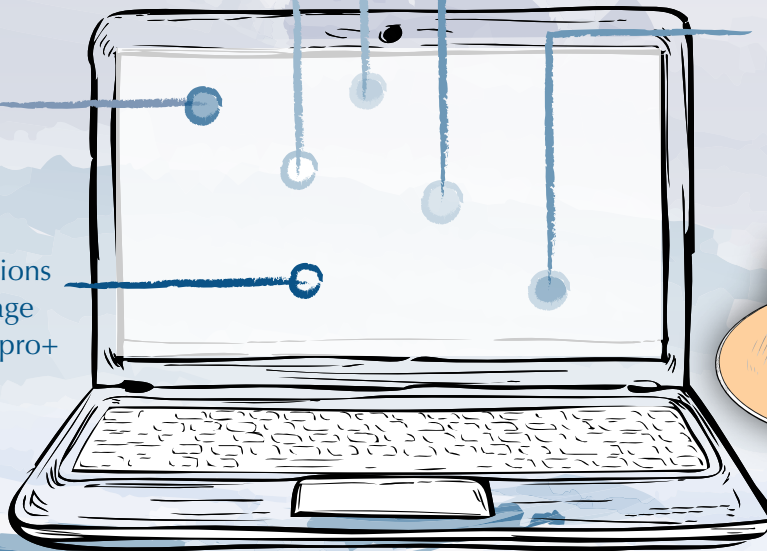
Rétroaction
immédiate et
statistiques globales

Accès aux résumés PubMed
et aux articles intégraux

Accès aux
numéros
précédents

Recherche par
mot clé et création
d'ensembles de
questions sur mesure

Liens vers
d'autres occasions
d'apprentissage
certifiées Mainpro+



La version en ligne d'Autoapprentissage est disponible au : <https://selflearning.cfpc.ca>



Services bibliothécaires

La Bibliothèque canadienne de médecine familiale, le service bibliothécaire du Collège, fournira sur demande à ses abonnés des copies des articles utilisés à titre de références dans Autoapprentissage.

Vous pouvez faire appel aux services bibliothécaires au :
www.cfpc.ca/fr/bibliotheque ou au 1 800 387•6197, poste 445



Des questions à propos d'Autoapprentissage en ligne ?

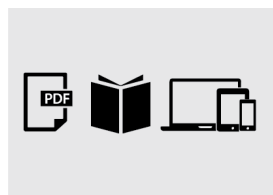
Notre personnel se fera un plaisir de vous aider.
Composez le **1 800 387•6197, poste 441**, ou écrivez à sinfo@cfpc.ca

Bienvenue à Autoapprentissage^{MC}

Le Comité Autoapprentissage a conçu ce numéro spécial du programme Autoapprentissage afin que tous les membres du CMFC puissent s'en servir gratuitement comme ressource éducative. Nous espérons qu'il vous permettra de vous mettre au fait des nouvelles données probantes concernant les opioïdes et de découvrir tous les avantages qu'offre le programme Autoapprentissage. Autoapprentissage est un programme éducatif novateur, mis sur pied par le Collège des médecins de famille du Canada (CMFC). Il offre à ses abonnés l'occasion d'accroître leurs connaissances, partout et en tout temps, grâce à un contenu informatif ponctuel et pertinent en regard de la médecine familiale. Chaque numéro contient des questions cliniques basées sur des articles récents d'un grand éventail de revues révisées par des pairs. Ces questions sont rédigées par plus de 50 médecins de famille bénévoles. Les questions du présent numéro sont tirées d'autres numéros récents d'Autoapprentissage.

Nous vous encourageons à lire les articles de ce programme avec le même esprit critique dont vous faites preuve lorsque vous consultez ceux de n'importe quelle revue médicale. Les résumés formatifs ne sont en aucun cas des déclarations de consensus sur la meilleure façon de mener votre pratique ; il s'agit plutôt de données sélectionnées par vos pairs en médecine familiale pour leur pertinence et leur niveau de défi.

Vous y trouverez peut-être quelques sujets controversés. Il s'agit d'une façon délibérée de présenter de nouveaux renseignements, résultats de recherche et techniques thérapeutiques. L'objectif est de mettre vos connaissances au défi avec la documentation disponible la plus récente. Bien entendu, certaines découvertes ne peuvent être reproduites ou sont écartées avec le temps.



Accédez au contenu dans sa version papier et en ligne de partout en tout temps, en anglais et en français
selflearning.cfpc.ca/#/lng-fr/



Si vous avez des questions ou des préoccupations, veuillez communiquer avec le personnel du programme Autoapprentissage au **1 800 387-6197, poste 441** ou à slinfo@cfpc.ca.

Contributions

Rédacteurs et rédactrices de questions

D^{re} S. Bencharif, *Ottawa (ON)*
D^r S. Bensaïdane, *Québec (QC)*
D^r P. Bertholet, *Edmonton (AB)*
D^r E. Britton, *Chelsea (QC)*
D^{re} A. Chaisson, *Chester Basin (N.-É.)*
D^r W. Chan, *Aurora (ON)*
D^{re} M. Comerford, *Peterborough (ON)*
D^r G. Costello, *Kelowna (C.-B.)*
D^{re} S. Del Bianco, *Ottawa (ON)*
D^{re} E. Dizaji, *Thompson (MB)*
D^r R. Drouin, *Québec (QC)*
D^r M. Duerksen, *Winnipeg (MB)*
D^{re} J. Falk, *Winnipeg (MB)*
D^{re} C. Folkerson, *Ottawa (ON)*
D^{re} G. Frankel, *Ste. Anne (MB)**
D^r J. Gabriel, *London (ON)*
D^{re} S. Gleeson, *Peterborough (ON)*
D^r D. Gold, *Wakefield (QC)*
D^{re} V. Ho, *Burlington (ON)*
D^r D. Ilchyna, *Steinbach (MB)*
D^{re} S. Irwin, *Kitchener (ON)*
D^r R. Jeffery, *Little Current (ON)*
D^r W. Kaethler, *Steinbach (MB)*
D^r C. Krahn, *Steinbach (MB)*
D^r S. Kraus, *Yellowknife (T.-N.-O.)*
D^{re} M. Lajzerowicz, *Wakefield (QC)*
D^{re} M. Lawler, *Ottawa (ON)*
D^{re} M. Leblanc-Roberge, *Maria (QC)*
D^r G. McNally, *Bridgewater (N.-É.)*
D^r T. McNally, *Bridgewater (N.-É.)*
D^r T. Minde, *Ottawa (ON)*
D^{re} M. Odell, *Wakefield (QC)*
D^r D. Reimer, *Steinbach (MB)*
D^r G. Satenstein, *Wakefield (QC)*
D^r M. Saul, *Sainte-Cecile-de-Masham (QC)*
D^{re} S. Siddiqui, *Winnipeg (MB)*
D^{re} P. Slaney, *Labrador (T.-N.-L.)*
D^{re} K. Toews, *Steinbach (MB)*

Membres du comité

D^{re} Sarah Lespérance, présidente nationale, *Petitcodiac (N.-B.)*
Dr Michael Rondilla, président national sortant, *Kitchener (ON)*
D^r Kenneth Barss, *Little Current (ON)*
D^r Stephen Cashman, *Québec (QC)*
D^{re} Diane Edmonds, *Bridgewater (N.-É.)**
D^r Curtis Folkerson, *Wakefield (QC)*
D^r Guy Blais, *Edmonton (AB)*
D^{re} Sarah Numainville, *Saint-Augustin-de-Desmaures (QC)**
D^r Dennis Paige, *Winnipeg (MB)*
D^r Adam Penkul, *Calgary (AB)*
D^r Nick van der Kamp, *Peterborough (ON)*
D^{re} Molly Whalen-Browne, *Edmonton, (AB)*

Coordination centrale

D^r Michael Allan, *directeur, Programmes et soutien à la pratique*
M^{me} Alicia Chiasson, *traductrice-révisure*
M^{me} Yvonne Fernandes, *responsable, production du MFC*
M^{me} Lucie Hamelin, *responsable, Services linguistiques*
M. Brendan Keen, *graphiste*
M^{me} Sarah Létoumeau, *coordonnatrice (bilingue), Programme Autoapprentissage*
M^{me} Lily Oeur, *responsable, Programmes et soutien à la pratique*
M^{me} Tinu Ojikutu, *responsable adjointe, Programme Autoapprentissage*
M^{me} Stacey Semprie, *coordonnatrice adjointe, Programme Autoapprentissage*

Rédaction

D^r Harold Dion, *réviseur médical*
D^r Morris Rotbard, *réviseur médical*
Jean Gilbert, *traducteur médical*
Ethel Perez, *traducteur médical*

Postes Canada

Numéro de convention de vente des envois
des publications canadiennes : **40771558**.
Retournez le courrier non distribuable à :
Le Collège des médecins de famille du Canada
2630, avenue Skymark, Mississauga (ON) L4W 5A4

*Voir les divulgations de conflits d'intérêts à la page iv.
Tous les autres rédacteurs n'ont rien à déclarer.

Instructions

Pour chaque question, l'apprenant doit choisir la meilleure réponse parmi trois ou quatre possibilités ou déterminer si l'énoncé est vrai ou faux.

Résumés formatifs et références

La justification pour chaque détracteur est présentée en caractères gras dans chaque résumé formatif.

Table des matières

ii	Contributions
iii	Instructions
iv	Sujets adressés et divulgations de conflits d'intérêts
1	Questions, réponses, résumés formatifs et références
22	Simulations cliniques écrites abrégées

Périodiques utilisés dans ce numéro

Le programme Autoapprentissage vous donne accès à de l'information récente tirée de plus d'une centaine de revues médicales révisées par les pairs du monde entier.

Abréviations souvent utilisées

AINS	= anti-inflammatoires non stéroïdiens	ITS	= infection transmissible sexuellement
ARA	= antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	MPOC	= maladie pulmonaire obstructive chronique
COVID-19	= maladie à coronavirus 2019	OMS	= Organisation mondiale de la Santé
DR	= différence du risque	RC	= rapport de cotes
ECA	= enzyme de conversion de l'angiotensine	RIP	= ratio interventions/préjudices
ERC	= essai randomisé contrôlé	RIB	= ratio interventions/bienfaits
EI	= écart interquartile	RR	= rapport de risque
ET	= écart type	RRA	= risque relatif approché
FDA	= Food and Drug Administration	RRI	= rapport de risque instantané
IC	= intervalle de confiance	SIDA	= syndrome d'immunodéficience acquise
IMC	= indice de masse corporelle	SRAS-CoV-2	= coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2
IRM	= imagerie par résonance magnétique	TDM	= tomodensitométrie
IRSN	= inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline	USI	= unité de soins intensifs
ISRS	= inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	VIH	= virus de l'immunodéficience humaine
		VPH	= virus du papillome humain

Sujets adressés

Ce volume couvre les sujets suivants :

- Cardiologie - Angéiologie
- Dermatologie
- Diagnostic - Imagerie - Laboratoire
- Génétique
- Gériatrie
- Immunologie - Allergologie
- Infectiologie - Parasitologie
- Médecine d'urgence
- Métabolisme et endocrinologie
- Neurologie
- Obstétrique
- Ophtalmologie
- Pédiatrie
- Pharmacologie
- Psychiatrie et réadaptation
- Prévention - Éducation
- Rhumatologie
- Santé des femmes
- Sexologie
- Toxicomanies et santé mentale
- Trauma
- Urologie

Divulgations de conflits d'intérêts

Nom	Détails
D ^{re} Diane Edmonds	J'ai travaillé en tant que chercheuse auprès du groupe d'intervention lors de l'essai clinique d'IMPACT-AF des systèmes en ligne de soutien à la décision clinique conçus à partir des lignes directrices canadiennes sur la fibrillation auriculaire.
D ^{re} Grace Frankel	Je recevrai des honoraires en tant que rédactrice de critiques de livre pour Elsevier Canada.
D ^{re} Sarah Lespérance	J'ai reçu des subventions de recherche de la Newfoundland and Labrador Medical Association et du Collège des médecins de famille du Canada.



Questions

Q1 Le croup associé à la COVID-19

Des données probantes convaincantes soutiennent l'hypothèse selon laquelle le variant omicron provoquerait une laryngotrachéobronchite.

- 1. Vrai
- 2. Faux

Résumé formatif : Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) a évolué, tout comme ses effets sur la population pédiatrique. Tandis que les premiers variants ont généralement causé des infections des voies respiratoires inférieures, le variant omicron, identifié plus récemment, semble cibler davantage les voies respiratoires supérieures. On pense que les voies respiratoires supérieures des enfants, qui sont relativement plus petites que celles des adultes, les prédisposent à un tableau clinique plus grave qui rappelle la laryngotrachéobronchite, ou le croup. Causé par une inflammation virale des voies respiratoires sous-glottiques, le croup se caractérise typiquement par une toux « aboyante » d'apparition soudaine, un stridor inspiratoire et une détresse respiratoire. Les coronavirus endémiques ont été associés au croup. Toutefois, seuls quelques rares cas de croup spécifiquement associé au SRAS-CoV-2 ont été rapportés, et on ne sait toujours pas s'ils constituent une relation causale ou le résultat d'une co-infection par un autre virus. Pour élucider la question, les auteurs d'une étude ont effectué une analyse rétrospective de l'incidence et des caractéristiques cliniques du croup associé à une infection par le SRAS-CoV-2 dans un grand hôpital pédiatrique indépendant.

Cette analyse a révélé une forte augmentation de l'incidence du croup associé à une infection par le SRAS-CoV-2 en décembre 2021, en étroite corrélation avec l'émergence du variant omicron. Les autres flambées de COVID-19 ne se sont pas accompagnées d'une augmentation des diagnostics de croup. Il est intéressant de noter que les taux observés d'hospitalisation et d'ajustement de la posologie des traitements dirigés contre le croup peuvent indiquer un phénotype plus sévère par rapport à d'autres étiologies virales. **Dans l'ensemble, les observations préliminaires des auteurs appuient de façon convaincante l'hypothèse selon laquelle le variant omicron provoquerait une laryngotrachéobronchite.**

Ce changement de tropisme pourrait découler de différences dans l'expression des protéines entre les cellules des voies respiratoires inférieures et celles des voies respiratoires supérieures, bien que de nombreuses recherches se penchent actuellement sur le mécanisme propre à ce variant.

Entre le 1^{er} mars 2020 et le 15 janvier 2022, un total de 75 enfants ont reçu un diagnostic de croup associé à la COVID-19, et 81 % de ces cas sont apparus durant la période omicron. Il y avait une différence significative de la médiane des cas hebdomadaires entre les périodes pré-omicron (0 [intervalle interquartile (IQR) : 0 à 0]) et omicron (11 [IQR : 2 à 17]) ($p < 0,001$). La plupart des patients étaient de sexe masculin (72 %) et avaient obtenu le congé du service d'urgence (88 %). Tous les enfants testés pour d'autres infections virales étaient négatifs, sauf un enfant atteint d'un rhinovirus. On a administré de la dexaméthasone à 97 % des patients. Alors que 100 % des patients hospitalisés ont reçu de l'adrénaline racémique, celle-ci n'a été administrée qu'à 25 % des patients traités aux urgences. Parmi les patients hospitalisés, la durée médiane du séjour était de 1,7 jour (IQR : 1,3 à 2,3 jours), et le nombre médian de doses de dexaméthasone et d'adrénaline racémique était de 6 (IQR : 4 à 9) et 8 (IQR : 2 à 10), respectivement. Quatre patients ont eu besoin de soins intensifs, l'un d'entre eux ayant dû recevoir un mélange hélium-oxygène et une pression positive continue des voies respiratoires. Aucun patient n'a eu besoin d'une ventilation invasive ou n'est décédé.

Deux ans après le début de la pandémie de la COVID-19, les nouveaux variants du SRAS-CoV-2 ont varié sur le plan de la pathogénicité, de l'infectiosité et du tableau clinique. Le croup pourrait représenter une autre de ces nouvelles manifestations. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour caractériser les mécanismes sous-jacents du croup associé à la COVID-19, différencier ses caractéristiques cliniques de celles d'autres étiologies virales et déterminer les stratégies de prise en charge appropriées à l'ère du SRAS-CoV-2.

La bonne réponse est 1.

Référence : Brewster RC, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, Sommerschild A et coll. COVID-19-Associated Croup in Children. *Pediatrics*. Le 1^{er} juin 2022;149(6):e2022056492.

Lien : <https://publications.aap.org/pediatrics/article/149/6/e2022056492/185378/COVID-19-Associated-Croup-in-Children?autologincheck=redirected>

PMID : 35257175

Q2 Le vaccin dcaT pendant la grossesse

Lequel des énoncés suivants au sujet de la vaccination contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire (dcaT) pendant la grossesse est *vrai* ?

- 1. La vaccination maternelle par le dcaT n'affecte pas l'incidence de la coqueluche chez le nourrisson.
- 2. Le Comité consultatif national de l'immunisation recommande l'administration du vaccin dcaT au cours de chaque grossesse au Canada, quel que soit le statut vaccinal maternel avant la conception.
- 3. La majorité des patientes enceintes reçoivent le vaccin dcaT pendant leur grossesse.
- 4. La principale raison pour laquelle les patientes enceintes ne reçoivent pas le vaccin est le refus de toute vaccination pendant la grossesse.

Résumé formatif : Bien que la vaccination contre la coqueluche soit répandue, cette maladie infectieuse reste endémique au Canada. Son incidence culmine chez les nourrissons de moins d'un an : 72,5 pour 100 000 habitants entre 2013 et 2017. Les quatre décès liés à la coqueluche qui ont été rapportés au Canada pendant cette période concernaient des nourrissons de moins de six mois. La vaccination contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire (dcaT) pendant la grossesse entraîne la production d'anticorps qui traversent le placenta, sont transférés au fœtus et persistent chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 2 à 4 mois. **Il a été montré que la vaccination maternelle par le dcaT réduit significativement l'incidence de la coqueluche au cours des deux premiers mois de vie des nourrissons, et que l'administration du vaccin pendant le troisième trimestre de la grossesse était significativement plus efficace que pendant le deuxième trimestre.** L'administration du vaccin dcaT pendant le deuxième ou le troisième trimestre de grossesse n'est associée à aucune issue défavorable de la grossesse ou de la naissance.

C'est pourquoi le Comité consultatif national de l'immunisation a recommandé, en février 2018, l'administration du vaccin dcaT au cours de chaque grossesse au Canada, idéalement entre les 27^e et 32^e semaines de gestation. Dans sa nouvelle ligne directrice de pratique clinique sur l'immunisation pendant la grossesse publiée en mars 2018, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada recommandait de proposer le vaccin dcaT à chaque femme enceinte, idéalement entre les 21^e et 32^e semaines. Une étude a été entreprise afin de mesurer l'adoption de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse au Canada et d'établir les facteurs socio-démographiques associés à la non-vaccination.

Un échantillon de bébés nés entre le 2 septembre 2018 et le 1^{er} mars 2019 a été sélectionné de façon aléatoire à partir de la liste d'enfants ayant fait l'objet d'une demande de l'allocation canadienne pour enfants, une liste où figuraient, selon les estimations, 96 % des enfants canadiens en 2018. Les données ont été recueillies du 2 décembre 2019 au 6 mars 2020 (c'est-à-dire de 9 à 18 mois après la naissance de l'enfant sélectionné). Les mères biologiques de ces

enfants ont été contactées et invitées à participer au sondage, à condition qu'elles aient vécu au Canada pendant la majeure partie de leur grossesse. Sur les 9096 paires enfant-mère sélectionnées dans la base d'échantillonnage, 5 091 ont répondu au sondage, ce qui donne un taux de réponse de 58,9 % après l'élimination des cas inadmissibles. **Parmi les mères ayant participé au sondage, 39 % ont déclaré avoir été vaccinées contre la coqueluche pendant leur grossesse, 51 % n'avaient pas été vaccinées et 10 % ne savaient pas si elles avaient été vaccinées.** Aucune différence significative n'a été notée entre les femmes qui avaient reçu des soins de maternité de la part d'obstétriciens ou de gynécologues, de médecins de famille, d'infirmières ou de sages-femmes en ce qui a trait au conseil de se faire vacciner contre la coqueluche pendant la grossesse. **Les principales raisons citées par les mères pour expliquer la non-vaccination étaient les suivantes : elles ne savaient pas que la vaccination contre la coqueluche était recommandée pendant la grossesse (60 %) ; elles ne voulaient pas recevoir de vaccin pendant la grossesse (16 %) ; et le vaccin n'a pas été proposé par leur prestataire de soins de maternité (11 %).**

On a conseillé à plus de femmes de se faire vacciner dans les provinces ou territoires où le vaccin dcaT était offert gratuitement aux femmes enceintes (68 %) comparativement aux provinces et territoires où ce vaccin n'était pas remboursé (52 %). Le taux de non-vaccination était significativement plus élevé dans les provinces et territoires où le vaccin n'était pas offert gratuitement (61 %) comparativement à ceux où il était remboursé par le régime public (46 %). Voici les autres facteurs significativement associés à l'absence de vaccination d'après les analyses de régression logistique simples : le fait de ne pas être née au Canada ; un faible niveau de scolarité ; un faible revenu du ménage ; des antécédents de grossesses ; des antécédents de naissances vivantes ; le fait d'avoir reçu des soins de maternité de la part d'un obstétricien/gynécologue ou d'une sage-femme ou ne pas avoir reçu de soins professionnels du tout (comparativement aux soins d'un médecin de famille) ; l'absence de conseils quant à l'importance de se faire vacciner. Les conseils d'un prestataire de soins primaires de maternité quant à l'importance de se faire vacciner se sont avérés le principal moteur de la vaccination maternelle. De même, le fait de ne pas savoir que la vaccination contre la coqueluche était recommandée pendant la grossesse était la principale raison citée par les mères non vaccinées.

La bonne réponse est 2.

Référence : Gilbert NL, Guay M, Kokaua J, Lévesque I, Castillo E, Poliquin V. Pertussis Vaccination in Canadian Pregnant Women, 2018-2019. *J Obstet Gynaecol Can.* Juillet 2022;44(7):762-768.

Lien : [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(22\)00057-3/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(22)00057-3/fulltext)

PMID : 35151906

Q3 Agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux pendant la grossesse

Laquelle des affirmations suivantes concernant l'utilisation d'agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux pendant la grossesse est *fausse* ?

- 1. La plupart des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux franchissent facilement la barrière placentaire.
- 2. Il y a trop peu de données probantes pour appuyer l'utilisation systématique d'agents biologiques durant la grossesse à part les agents anti-facteur de nécrose tumorale (FNT).
- 3. L'utilisation d'agents anti-FNT par la mère est une contre-indication à l'allaitement.
- 4. Tous les nourrissons exposés à des agents biologiques pendant la grossesse devraient recevoir des vaccins inactivés, conformément au calendrier vaccinal habituel.

Résumé formatif : Les agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux, parfois appelés produits biologiques, ont révolutionné le traitement et la qualité de vie de nombreux patients atteints de maladies inflammatoires et auto-immunes. Compte tenu des données émergentes concernant l'innocuité de ces agents avant la conception, puis durant la grossesse et l'allaitement, les personnes fertiles les utilisent de plus en plus pour maintenir leur maladie en rémission.

La plupart des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux franchissent facilement la barrière placentaire, ce qui soulève des inquiétudes quant à leur utilisation durant la grossesse et leur incidence sur le fœtus et le nourrisson. Or, au cours de la dernière décennie, les traitements ont davantage été utilisés pour mieux maîtriser la maladie chez les personnes enceintes afin d'améliorer les résultats maternels et fœtaux. On sait que l'atteinte d'une rémission clinique est l'un des meilleurs prédicteurs d'une issue favorable de la grossesse, et la stabilisation de la maladie, surtout au cours des six mois précédant la conception, a été associée à de meilleurs résultats chez la mère et le fœtus. Cela a donné lieu à une utilisation accrue des agents biologiques avant la conception, puis durant la grossesse et le post-partum, avec des objectifs établis en fonction de cibles précises selon chaque maladie. De plus en plus d'études de cohorte, de registres cliniques et de revues systématiques font état de l'innocuité des agents biologiques à base d'anti-FNT (facteur de nécrose tumorale) durant la grossesse. La plupart regroupent des patientes atteintes d'une maladie intestinale inflammatoire (MII).

Malgré les données émergentes, **il y a trop peu de données probantes pour appuyer la prescription systématique d'agents biologiques durant la grossesse, à part les anti-FNT**. Si certaines études prospectives regroupant de 100 à 200 personnes enceintes présentant une activité stable de MII ont montré qu'il est possible de cesser sécuritairement le traitement par anti-FNT sans complications, d'autres ont affirmé que l'arrêt du traitement pendant la grossesse accroît le risque de récurrence de la maladie, ce qui a des conséquences négatives pour le nourrisson (p. ex., prématurité, faible poids à la naissance).

Toutes les sociétés de spécialistes s'entendent pour dire que le risque associé à l'utilisation des anti-FNT durant l'allaitement est faible étant donné que la sécrétion d'IgG1 et le transfert de l'agent dans le lait maternel sont minimes. De manière générale, l'utilisation des agents biologiques ne devrait pas influencer sur la décision d'allaiter, et l'allaitement ne devrait pas influencer sur la décision d'utiliser ces médicaments.

Devrait-on vacciner les nourrissons exposés à des agents biologiques? Tous les nourrissons exposés devraient recevoir des vaccins inactivés, conformément au calendrier vaccinal habituel. La plupart des lignes directrices recommandent d'éviter tous les vaccins vivants pendant les six à 12 premiers mois de vie.

La bonne réponse est 3.

Référence : Pham-Huy A, Top KA, Constantinescu C, Seow CH, El-Chaâr D. Utilisation et incidence des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux durant la grossesse. *JAMC*. Le 4 octobre 2021;193(39):E1537-E1544.

Lien : <https://www.cmaj.ca/content/193/39/E1537>

PMID : 34312166

Q4 Tests diagnostiques rapides (TDR) pour le SRAS-CoV-2

Laquelle des affirmations suivantes concernant les tests diagnostiques rapides (TDR) pour le SRAS-CoV-2 est *fausse* ?

- 1. Les tests d'amplification des acides nucléiques peuvent rester positifs pendant des mois après l'infection.
- 2. Les TDR basés sur la détection d'antigènes peuvent détecter l'infection dans les cinq à sept jours suivant l'apparition des symptômes.
- 3. Les TDR à domicile sont tout aussi précis lorsqu'ils sont effectués par des personnes non formées.
- 4. Les tests ne sont généralement pas utiles dans les 48 heures après l'exposition.

Résumé formatif : En raison de l'accès limité aux tests diagnostiques dans les communautés mal desservies et de la communication incomplète des données relatives à la COVID-19 à l'OMS, les chiffres officiels, bien que stupéfiants, ne représentent probablement qu'une fraction du total des infections et des décès dus à la pandémie de COVID-19.

Les laboratoires cliniques du monde entier ont effectué environ 3 milliards de tests diagnostiques moléculaires pour le SRAS-CoV-2.

Les tests diagnostiques de l'infection aiguë par le SRAS-CoV-2 peuvent être réalisés à l'aide de tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) moléculaires ou de tests basés sur la détection d'antigènes, tous deux disponibles sous forme de tests diagnostiques rapides (TDR). Les TAAN moléculaires détectent la présence de cibles génétiques virales, notamment les gènes N, S et E et le cadre de lecture ouvert 1ab (*ORF 1ab*).

Les tests RT-PCR (reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction) sont les TAAN les plus utilisés dans le monde pour le diagnostic du SRAS-CoV-2. Les tests basés sur la détection d'antigènes, également appelés immunodosages, détectent des domaines de protéines de surface, notamment la nucléocapside, le spicule et les domaines de liaison de récepteur, qui sont spécifiques au SRAS-CoV-2. Les deux techniques sont très spécifiques, mais comme les TAAN amplifient les séquences génomiques cibles, ils sont généralement plus sensibles que les tests basés sur la détection d'antigènes. Les tests qui permettent de détecter les anticorps IgG ou IgM de l'hôte contre le SRAS-CoV-2 ne devraient pas être utilisés pour diagnostiquer une infection aiguë.

L'efficacité clinique des tests diagnostiques du SRAS-CoV-2 va au-delà des cibles pathogènes telles que les protéines et l'ARN viraux. Elle tient aussi compte des caractéristiques cliniques (p. ex., la charge virale du patient et le temps écoulé depuis l'exposition ou l'apparition des symptômes), des attributs opérationnels des tests (p. ex., le type d'échantillon, la technique d'échantillonnage, les conditions de transport et la technique de laboratoire) et de leurs propriétés analytiques (p. ex., la préparation de l'échantillon et l'amplification du signal). **En dépit de leur sensibilité et de leur précision élevées, les résultats aux TAAN peuvent rester positifs pendant des semaines, voire des mois, après l'infection.** Les études de culture virale laissent croire que le SRAS-CoV-2 ne peut se répliquer que pendant 10 à 14 jours après l'apparition des symptômes. Les TAAN peuvent ainsi détecter des restes d'ARN viral bien après la période de prélèvement d'un virus capable de se répliquer. Les tests basés sur la détection d'antigènes, pour leur part, restent positifs pendant cinq à 12 jours après l'apparition des symptômes et sont plus performants chez les personnes ayant une charge virale élevée, laquelle est associée à la maladie grave et au décès. Par conséquent, les tests basés sur la détection d'antigènes pourraient présenter une meilleure correspondance avec le SRAS-CoV-2 capable de se répliquer que les tests moléculaires et seraient en mesure d'indiquer la transmissibilité potentielle.

Tous les TDR basés sur la détection d'antigènes sont approuvés pour une utilisation chez les personnes symptomatiques et donnent les résultats en 10 à 30 minutes.

Même si les études de comparaison directe sont limitées et souvent rétrospectives, les TDR basés sur la détection d'antigènes ont une sensibilité plus faible que les TDR moléculaires, par rapport à une norme de référence de tests RT-PCR en laboratoire, en particulier chez les personnes qui ont une faible charge virale ou qui sont exemptes de virus capable de se répliquer. Cependant, **les TDR basés sur la détection d'antigènes peuvent détecter l'infection à un stade précoce de la maladie (dans les cinq à sept jours suivant l'apparition des symptômes)** lorsque les charges virales sont élevées (c'est-à-dire, un faible seuil de cycle RT-PCR). Ces charges virales élevées sont responsables de la plupart des transmissions.

Des études ont montré des degrés variables de précision clinique (sensibilité : 36 à 82 % ; spécificité : environ 98 à 100 %) lorsque divers TDR basés sur la détection d'antigènes sont utilisés pour le dépistage chez les personnes asymptomatiques.

Les TDR à domicile permettent d'accroître l'utilisation des tests, mais il a été démontré qu'ils sont plus précis lorsqu'ils sont effectués par des prestataires de soins de santé formés que par des personnes non formées. Les personnes qui effectuent des tests à domicile doivent suivre attentivement les instructions indiquées dans la trousse de test.

L'interprétation appropriée des TDR pour la détection et le dépistage du SRAS-CoV-2 dépend de l'indication clinique et de la probabilité d'infection avant le test. Chez les personnes pour qui cette probabilité est modérée à élevée, soit les personnes symptomatiques et les personnes asymptomatiques ayant eu un contact étroit avec une personne atteinte

de la COVID-19, un TDR positif indique une infection confirmée par le SRAS-CoV-2. Toutefois, les TDR peuvent donner des résultats faussement négatifs, et il faut envisager de répéter le test en cas de forte suspicion clinique ou d'aggravation des symptômes et lors du dépistage en série des personnes asymptomatiques. Un deuxième TDR négatif deux jours après le test initial ou un TAAN négatif en laboratoire aiderait à écarter l'infection par le SRAS-CoV-2.

Chez les personnes exposées au SRAS-CoV-2, les tests ne sont généralement pas utiles dans les 48 heures suivant l'exposition, car le virus n'aura pas atteint une charge virale suffisante. La période la plus appropriée pour le dépistage est généralement considérée comme étant de cinq à sept jours après l'exposition, ce qui correspond au pic moyen des symptômes et de la charge virale. Pour une stratégie à un seul test, les personnes asymptomatiques exposées pourraient donc utiliser un TDR cinq à sept jours après l'exposition. Pour une stratégie à deux tests, qui est l'indication approuvée par la FDA pour la plupart des TDR dans le dépistage asymptomatique, un deuxième TDR devrait être effectué deux jours après un test négatif. Toutes les personnes symptomatiques doivent être testées dès l'apparition des symptômes. En cas de résultats négatifs, il faut envisager de répéter le test si la suspicion clinique demeure élevée ou que les symptômes s'aggravent. Chez les personnes dont la probabilité d'infection est faible avant le test mais qui obtiennent un résultat positif, un test de confirmation doit être effectué rapidement.

La bonne réponse est 3.

Référence : Drain PK. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. Le 20 janv. 2022;386(3):264-272.

Lien : https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2117115?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

PMID : 34995029

Q5 Infections urinaires récurrentes

Pour le traitement préventif des infections urinaires récurrentes, l'hippurate de méthénamine est non inférieur à la prophylaxie antibiotique à faible dose recommandée par les directives actuelles.

- 1. Vrai
- 2. Faux

Résumé formatif : Les infections urinaires récurrentes sont définies comme des infections à répétition dont la fréquence est d'au moins deux épisodes au cours des six mois précédents ou trois épisodes au cours de l'année écoulée. Ces récurrences fréquentes surviennent chez environ une femme sur quatre qui subit un épisode d'infection urinaire. Les directives nationales et internationales reconnaissent la nécessité de stratégies préventives, et celles du Royaume-Uni, de l'Europe et des États-Unis recommandent fortement l'utilisation quotidienne d'antibiotiques à faible dose comme traitement prophylactique de référence des infections urinaires récurrentes. Or, la stratégie britannique à l'égard de la résistance aux antimicrobiens souligne l'urgence de démontrer l'efficacité des traitements non antibiotiques. L'hippurate de méthénamine, l'un de ces traitements non antibiotiques, est hydrolysé en formaldéhyde dans des environnements acides tels que les tubules rénaux distaux. Le formaldéhyde est bactéricide : il agit en dénaturant les protéines et les acides nucléiques des bactéries. L'hippurate de méthénamine a été évalué dans des revues systématiques Cochrane, qui ont conclu que « [l']hippurate de méthénamine peut être efficace dans la prévention d'[infections urinaires] », tout en admettant que « [d]es ECR supplémentaires de grande taille devront être correctement réalisés afin de clarifier cette question ».

Cet essai de non-infériorité, pragmatique, multicentrique, randomisé et ouvert a comparé l'efficacité clinique d'une prophylaxie antibiotique à faible dose, le traitement de référence actuel dans la prévention des infections urinaires récurrentes, avec l'antiseptique urinaire hippurate de méthénamine. Les femmes adultes âgées de 18 ans et plus atteintes d'infections urinaires récurrentes et ayant décidé, en accord avec leur clinicien responsable, qu'une prophylaxie était appropriée, étaient admissibles pour l'inclusion. Les chercheurs ont exclu les femmes présentant des

anomalies urinaires corrigibles contribuant aux infections urinaires récurrentes (par exemple, des calculs urinaires) et celles présentant un dysfonctionnement neurogène des voies urinaires inférieures. Pour les participantes destinées à recevoir la prophylaxie antibiotique, le médicament utilisé était sélectionné entre la nitrofurantoïne (50 ou 100 mg), le triméthoprim (100 mg) et la céfalexine (250 mg), puis administré par voie orale une fois par jour, en fonction des résultats des cultures d'urine précédentes et des antécédents d'allergie ou d'intolérance des participantes. L'hippurate de méthénamine a été prescrit en dose orale biquotidienne (1 g). Le principal paramètre d'évaluation clinique était l'incidence des épisodes d'infection urinaire symptomatique traitée par antibiotiques qui ont été déclarés par les participantes au cours de la période de traitement de 12 mois. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient l'incidence des infections urinaires symptomatiques traitées par antibiotiques dans les six mois suivant le traitement; les infections urinaires confirmées par des analyses microbiologiques; les profils de résistance aux antibiotiques d'*Escherichia coli* isolés à partir d'échantillons d'urine et d'écouvillons périnéaux; la bactériurie asymptomatique; la consommation totale d'antibiotiques; et les hospitalisations dues aux infections urinaires. La satisfaction des participantes à l'égard du traitement a été mesurée à l'aide du questionnaire de satisfaction à l'égard du traitement médicamenteux.

Entre le 23 juin 2016 et le 20 juin 2018, 240 participantes ont été recrutées et affectées au hasard à une prophylaxie antibiotique (n = 120) ou à l'hippurate de méthénamine (n = 120). Le suivi des patientes s'est achevé en janvier 2020. Dans la population en intention de traiter modifiée, 90 épisodes d'infection urinaire symptomatique traitée par antibiotique ont été rapportés sur 101 années-personnes de suivi dans le groupe sous antibiotiques, et 141 épisodes sur 102 années-personnes de suivi dans le groupe sous hippurate de méthénamine. L'incidence d'infections urinaires symptomatiques traitées par antibiotique au cours de la période de traitement de 12 mois était donc de 0,89 épisode par année-personne (intervalle de confiance à 95 % de 0,65 à 1,12) dans le groupe sous antibiotiques et de 1,38 (1,05 à 1,72) dans le groupe sous hippurate de méthénamine (différence absolue de 0,49 [intervalle de confiance à 90 % de 0,15 à 0,84]). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % étant inférieure au seuil de non-infériorité de 1, les chercheurs ont donc conclu que l'hippurate de méthénamine était non inférieur à la prophylaxie antibiotique. Au total, 183 (79 %) des 231 épisodes d'infection urinaire signalés dans la population en intention de traiter modifiée étaient accompagnés d'un échantillon d'urine. L'incidence des infections urinaires confirmées microbiologiquement était de 0,41 (intervalle de confiance à 95 % de 0,27 à 0,56) chez les participantes ayant reçu une prophylaxie antibiotique et de 0,53 (0,34 à 0,72) chez ceux ayant reçu de l'hippurate de méthénamine (différence absolue de 0,11 [-0,12 à 0,35]). La proportion de participantes présentant une résistance à au moins un antibiotique dans les *E. coli* isolés à partir d'écouvillons périnéaux était similaire entre les groupes randomisés au départ. Lors du suivi à six ou douze mois, cette proportion est devenue plus élevée dans le groupe sous prophylaxie antibiotique que dans le groupe sous hippurate de méthénamine (46/64 [72 %] contre 39/70 [56 %]; test χ^2 , p = 0,05). En moyenne, la satisfaction à l'égard du traitement était élevée et généralement comparable entre les groupes de traitement, bien que le groupe sous prophylaxie antibiotique ait obtenu des scores plus élevés au chapitre de la commodité que le groupe sous hippurate de méthénamine (moyenne de 91,4 [écart-type : 12,7] contre 82,2 [18,4]; test t, p = 0,001). Les taux d'événements et d'effets indésirables étaient faibles et comparables entre les groupes de traitement. Deux réactions indésirables graves (douleurs abdominales graves et augmentation des taux de l'alanine aminotransférase) ont été signalées, toutes deux chez des participantes ayant reçu une prophylaxie antibiotique.

Il a été démontré lors de cet essai que le traitement préventif non antibiotique de l'infection urinaire (hippurate de méthénamine) n'est pas inférieur au traitement de référence recommandé par les directives actuelles (antibiotiques prophylactiques quotidiens à faible dose). Cet essai enrichit les éléments probants favorables à l'utilisation de l'hippurate de méthénamine comme traitement prophylactique chez les femmes adultes souffrant d'infections urinaires récurrentes. Bien que le groupe sous hippurate de méthénamine ait eu un taux d'épisodes d'infection urinaire 55 % plus élevé que le groupe sous antibiotique, la différence absolue n'était que de 0,49 épisode d'infection urinaire par an, ce qui a peu de conséquences cliniques. Ces résultats pourraient appuyer un changement de pratique en ce qui concerne les traitements préventifs des infections urinaires récurrentes. Ils fournissent en effet aux patientes et aux cliniciens une alternative crédible à la prise quotidienne d'antibiotiques, leur donnant ainsi la confiance nécessaire pour adopter des stratégies qui évitent l'antibiothérapie à long terme.

La bonne réponse est 1.

Référence : Harding C, Mossop H, Homer T, Chadwick T, King W, Carnell S et coll. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. *BMJ*. Le 9 mars 2022;376:e068229.

Lien : <https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-0068229.long>

PMID : 35264408

Q6 Sécheresse oculaire

Lequel des énoncés suivants concernant la sécheresse oculaire est *faux* ?

- 1. L'exercice aérobique diminue la sécrétion lacrymale.
- 2. Les larmes artificielles sont le traitement de première intention.
- 3. L'utilisation excessive de larmes artificielles peut entraîner une conjonctivite toxique.
- 4. Les larmes artificielles qui contiennent des vasoconstricteurs pour réduire la rougeur peuvent provoquer une rougeur « de rebond » causée par la tachyphylaxie.

Résumé formatif : La sécheresse oculaire, ou syndrome de l'œil sec, est une affection relativement courante caractérisée par une composition anormale du film lacrymal et une inflammation de la surface de l'œil. Les patients qui en sont atteints ont souvent une sensation de corps étranger dans l'œil et une vision floue.

La sécheresse oculaire peut être classée dans deux grandes catégories : aqueuse et évaporatoire. De nombreux patients ont une combinaison des deux types. La sécheresse oculaire aqueuse est due à une sécrétion réduite de larmes ou à un volume lacrymal insuffisant. La sécheresse évaporatoire, une affection plus courante qui se produit malgré une sécrétion lacrymale normale, est caractérisée par l'évaporation excessive du film lacrymal, qui peut être causée par une couche lipidique insuffisante.

L'exercice aérobique augmente la sécrétion lacrymale. En conséquence, l'instauration d'exercices physiques de faible intensité et un régime alimentaire à faible indice glycémique sont associés à une amélioration des symptômes de sécheresse oculaire.

L'objectif principal du traitement de la sécheresse oculaire est de restaurer l'homéostasie du film lacrymal. La stratégie optimale pour un patient dépend des facteurs en cause. Plusieurs méthodes de traitement peuvent être nécessaires pour interrompre le cycle de la sécheresse oculaire. **La lubrification à l'aide de larmes artificielles et d'onguents est le traitement de première intention et peut apporter un soulagement au moins partiel des symptômes.**

Les patients chez qui le syndrome est soupçonné ou confirmé et qui n'ont pas obtenu de réponse adéquate aux traitements en vente libre doivent être orientés vers un ophtalmologiste. Cependant, les médecins de soins primaires devraient être au courant de certaines notions importantes, notamment le fait que la plupart des formulations de larmes artificielles en vente libre contiennent un agent de conservation. **Il convient de conseiller aux patients de ne pas utiliser ces gouttes ophtalmiques plus de quatre à six fois par jour, car l'exposition à des quantités élevées d'agents de conservation risque d'endommager la surface de l'œil et de provoquer une conjonctivite toxique, dont les symptômes peuvent être similaires à ceux de la sécheresse oculaire.** Les larmes artificielles sans agent de conservation sont moins irritantes pour la surface de l'œil et peuvent donc être utilisées plus fréquemment, bien qu'il demeure un risque de conjonctivite toxique.

Certaines formulations de larmes artificielles contiennent un vasoconstricteur, tel que la tétrahydrozoline. Bien que ces gouttes ophtalmiques puissent être utilisées occasionnellement pour la lubrification ou pour aider à réduire la rougeur de l'œil, une utilisation régulière peut entraîner une « rougeur de rebond » causée par une vasodilatation secondaire à la

tachyphylaxie. Les gels et les onguents ophtalmiques lubrifiants sont souvent recommandés au coucher : leur viscosité plus élevée permet un temps de contact plus long avec la surface de l'œil. Cependant, ils peuvent aussi brouiller la vision des patients lorsque ceux-ci sont éveillés.

En plus des lubrifiants, les ophtalmologistes peuvent recommander des médicaments anti-inflammatoires topiques tels qu'un stéroïde, la cyclosporine ou le lifitegrast. Les stéroïdes topiques peuvent provoquer un glaucome secondaire, la formation d'une cataracte, ou les deux, lorsqu'ils sont utilisés à long terme (plus de quatre semaines). Ces médicaments ne doivent donc être prescrits que par un ou une ophtalmologiste.

La bonne réponse est 1.

Référence : Hakim FE, Farooq AV. Dry Eye Disease: An Update in 2022. *JAMA*. 2022;327(5):478-479.

Lien : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788545>

PMID : 35103781

Q7 Paxlovid

Laquelle des affirmations suivantes concernant le Paxlovid pour le traitement de la COVID-19 est fausse ?

- 1. Il peut réduire le taux d'hospitalisation.
- 2. Il peut réduire le taux de décès.
- 3. Il est contre-indiqué avec les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A.
- 4. Il peut être commencé cinq jours après l'apparition des symptômes.

Résumé formatif : Le 22 décembre 2021, la FDA a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) pour l'antiviral expérimental nirmatrelvir en association avec l'inhibiteur de la protéase du VIH-1 ritonavir (*Paxlovid*) pour le traitement oral de la COVID-19 légère à modérée chez les patients ambulatoires de ≥ 12 ans, d'au moins 40 kg et à risque élevé d'évolution vers une atteinte grave, y compris l'hospitalisation ou le décès. Le *Paxlovid* a été le premier médicament antiviral oral à être autorisé aux États-Unis et au Canada pour le traitement de la COVID-19.

Le nirmatrelvir inhibe la principale protéase (Mpro) du SRAS-CoV-2 et empêche la réplication virale. Le ritonavir est inactif contre le SRAS-CoV-2, mais il augmente les concentrations sériques de nirmatrelvir en inhibant son métabolisme par le CYP3A.

L'autorisation de l'association nirmatrelvir/ritonavir était basée sur un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo (EPIC-HR) mené auprès de 2 246 adultes non vaccinés et non hospitalisés atteints d'une infection à SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire, dont les symptômes étaient apparus dans les cinq jours précédant la randomisation et qui présentaient au moins un facteur de risque associé à la progression vers une maladie grave. L'association nirmatrelvir à 300 mg et ritonavir à 100 mg administrée deux fois par jour pendant cinq jours a réduit de 88 % par rapport au placebo les hospitalisations ou les décès liés à la COVID-19 jusqu'au 28e jour (0,8 % c. 6,3 %). Il y a eu 12 décès dans le groupe placebo et aucun dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir. Delta était le principal variant du SRAS-CoV-2 dans les deux groupes.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'association nirmatrelvir/ritonavir dans l'étude EPIC-HR étaient la dysgueusie, la diarrhée, l'hypertension et la myalgie.

Le nirmatrelvir et le ritonavir sont des substrats du CYP3A. Les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A influent sur les concentrations sériques des deux médicaments. La prise concomitante du *Paxlovid* et d'inducteurs puissants du CYP3A, comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis, peut diminuer les concentrations sériques de nirmatrelvir et de ritonavir et est par conséquent contre-indiquée.

Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Il pourrait augmenter les concentrations sériques des médicaments métabolisés par le CYP3A. **L'utilisation du Paxlovid est contre-indiquée avec les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations sériques élevées sont associées à des événements graves ou potentiellement mortels (p. ex., amiodarone, midazolam).** Les recommandations relatives à l'emploi concomitant d'autres substrats du CYP3A figurent sur la fiche signalétique de la FDA. Le ritonavir abaisse les concentrations sériques d'éthinylestradiol et peut ainsi réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés.

Il n'existe pas de données relatives à l'emploi du nirmatrelvir pendant la grossesse. Les données d'observation du registre des grossesses sous antirétroviral n'ont pas montré d'augmentation des anomalies congénitales après la prise de ritonavir durant des grossesses ayant donné lieu à plus de 6 900 naissances vivantes.

Le ritonavir est sécrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données relatives à la présence de nirmatrelvir dans le lait maternel ni aux effets de l'un ou l'autre des médicaments sur les nourrissons allaités ou la production de lait.

Le nirmatrelvir demeure actif contre les variants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351), Gamma (P.1) et Delta (B.1.617.2). Selon le fabricant, le nirmatrelvir a également inhibé la protéase 3CL associée au variant Omicron (B.1.1.529) dans une épreuve biochimique.

Le Paxlovid est offert en boîtes de comprimés de nirmatrelvir à 150 mg et de comprimés de ritonavir à 100 mg. La dose recommandée est de 300/100 mg (deux comprimés de nirmatrelvir et un comprimé de ritonavir pris simultanément) deux fois par jour pendant cinq jours. Le traitement doit être instauré dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes. Si plus de huit heures se sont écoulées depuis qu'une dose a été oubliée, celle-ci doit être sautée et la dose suivante doit être prise à l'heure prévue. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à <60 ml/min), la dose doit être réduite à 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir deux fois par jour. L'utilisation du Paxlovid n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe <30 ml/min) ou d'insuffisance hépatique grave (classe C du score de Child-Pugh).

Le Paxlovid, l'antiviral expérimental nirmatrelvir par voie orale, associé avec le ritonavir oral, a reçu une EUA de la FDA pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée chez les patients ambulatoires de ≥ 12 ans qui présentent un risque élevé de progression vers une maladie grave. Dans un essai, l'association antivirale a réduit de 88 % les hospitalisations ou les décès liés à la COVID-19. Elle doit être commencée dès que possible après le diagnostic et dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes. Le Paxlovid semble être bien toléré, mais le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A qui interagit avec de nombreux autres médicaments.

La bonne réponse est 4.

Référence : Paxlovid pour le traitement de la COVID-19. *La Lettre médicale*. Le 24 janv. 2022;45(22):169-170.

Lien : <https://secure.medicalletter.org/archives-llm>

PMID : 35134040

Q8 Association d'antidépresseurs dans le traitement de la dépression aiguë

Lequel des énoncés suivants concernant le traitement d'association par rapport à la monothérapie pour les patients souffrant de dépression aiguë est *faux* ?

- 1. Le traitement d'association avec des antagonistes des autorécepteurs alpha-2 présynaptiques donne de meilleurs résultats en première intention.
- 2. Le traitement d'association avec des antagonistes des autorécepteurs alpha-2 présynaptiques donne de meilleurs résultats chez les patients non-répondeurs.
- 3. Le traitement d'association entraîne un taux plus élevé d'abandon en raison d'effets indésirables.
- 4. Les associations de bupropion ne sont pas supérieures à la monothérapie.

Résumé formatif : Malgré l'existence d'une multitude d'agents antidépresseurs, les taux de réponse à une monothérapie initiale par antidépresseur oscillent autour de 60 %. Seuls 40 % des patients obtiennent une rémission, même après 12 à 24 semaines de traitement. Les lignes directrices préconisent un certain nombre de traitements de deuxième intention pour les patients considérés comme non répondeurs, notamment le passage à une autre monothérapie, l'augmentation de la dose, le traitement d'appoint (par exemple, ajout de lithium ou d'un antipsychotique de deuxième génération) ou l'association de deux antidépresseurs. On a souvent recours à l'association de deux antidépresseurs en deuxième intention, particulièrement dans le cadre des soins primaires, selon l'hypothèse que l'association de deux antidépresseurs ayant des modes d'action différents pourrait augmenter l'efficacité clinique. Dans une précédente méta-analyse, les auteurs ont montré que, par rapport à la monothérapie, le traitement d'association est plus efficace et comparativement bien toléré chez les patients souffrant de dépression aiguë, en particulier lorsqu'il est utilisé en première intention. Ils ont également constaté que c'était particulièrement le cas pour les associations comprenant des inhibiteurs du recaptage des monoamines (inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou antidépresseur tricyclique) et des antagonistes des autorécepteurs alpha-2 présynaptiques (mirtazapine, trazodone).

Les auteurs ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement d'association. Les associations avec antagonistes des autorécepteurs alpha-2 présynaptiques ou bupropion ont été étudiées séparément. Des recherches systématiques ont été effectuées dans MEDLINE, Embase, PsycINFO et le Cochrane Central Register of Controlled Trials, depuis la création de chaque base de données jusqu'à janvier 2020. Les essais cliniques randomisés (ECR) comparant des associations d'antidépresseurs à une monothérapie antidépressive chez des patients adultes souffrant de dépression aiguë ont été inclus. Conformément aux directives de la norme PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) et aux recommandations du manuel Cochrane, deux examinateurs ont effectué indépendamment une recherche documentaire, une sélection d'études, une extraction de données et une évaluation du risque de biais. Les données ont été regroupées dans des analyses à effets aléatoires. Le paramètre d'évaluation principal était l'efficacité mesurée par la différence des moyennes standardisées (indice d); les paramètres d'évaluation secondaires étaient la réponse, la rémission, la variation des scores sur l'échelle d'évaluation par rapport à la situation initiale, le nombre d'abandons et le nombre d'abandons dus à des effets indésirables.

Trente-neuf ECR totalisant 6751 patients ont été retenus. **Le traitement d'association a été associé de manière statistiquement significative à de meilleurs résultats thérapeutiques que ceux de la monothérapie (indice d = 0,31 ; IC à 95 % : 0,19 à 0,44). L'association d'un inhibiteur du recaptage avec un antagoniste des autorécepteurs alpha-2 présynaptiques était supérieure aux autres associations (indice d = 0,37 ; IC à 95 % : 0,19 à 0,55). Les associations de bupropion n'étaient pas supérieures à la monothérapie (indice d = 0,10 ; IC à 95 % : -0,07 à 0,27). Le nombre d'abandons et d'abandons dus à des événements indésirables ne différait pas entre les traitements. Le traitement d'association était associé à de meilleurs résultats lorsque les analyses étaient limitées aux études présentant un faible risque de biais (indice d = 0,29 ; IC à 95 % : 0,15 à 0,42), parmi les populations de non-répondants (indice d = 0,18 ; IC à 95 % : 0,04 à 0,33) et lorsqu'il était utilisé en première intention (indice d = 0,52 ; IC à 95 % : 0,24 à 0,79).** Les études étaient hétérogènes et

il y avait des indications de biais de publication (le résultat du test d' Egger était positif; $p = 0,007$, $df = 36$), mais les résultats sont restés robustes pour tous les paramètres d'évaluation secondaires prédéterminés et dans les analyses de sensibilité et de sous-groupe, y compris les analyses restreintes aux études présentant un faible risque de biais.

Dans cette méta-analyse d' ECR comparant des associations d' antidépresseurs à la monothérapie par antidépresseurs, le traitement d' association a donné de meilleurs résultats, sans que l' on constate un plus grand nombre d' abandons par les patients. Les associations comprenant un antagoniste des autorécepteurs alpha-2 présynaptiques peuvent être préférables et même être employées en première intention dans les cas de dépression grave et pour les patients considérés comme non répondeurs.

La bonne réponse est 3.

Référence : Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Le 1^{er} avril 2022;79(4):300-312.

Lien : <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2789300>

PMID : 35171215

Q9 Épinéphrine et défibrillation en cas d'arrêt cardiaque à l'hôpital

Lors d'un arrêt cardiaque à l'hôpital causé par un rythme choquable, l'administration d'épinéphrine avant la défibrillation est associée à un taux de survie plus faible.

- 1. Vrai
- 2. Faux

Résumé formatif : L'utilisation de l'épinéphrine en cas d'arrêt cardiaque reste controversée et n'est pas recommandée comme traitement de première intention pour les arrêts cardiaques causés par un rythme choquable. En effet, la défibrillation immédiate est très efficace pour rétablir la circulation spontanée chez la plupart des patients en fibrillation ventriculaire ou en tachycardie ventriculaire sans pouls. Malgré cela, une étude *Get With The Guidelines – Resuscitation* a révélé que dans les cas d'arrêt cardiaque à l'hôpital avec un rythme choquable initial réfractaire à une première défibrillation dans les deux minutes, 51 % des patients avaient reçu de l'épinéphrine avant la deuxième défibrillation, à l'encontre des directives actuelles. L'administration d'épinéphrine chez ces patients était associée à une probabilité de survie inférieure de 30 %. Les auteurs ont utilisé les données d'un grand registre multicentrique d'arrêts cardiaques à l'hôpital aux États-Unis pour examiner la fréquence d'utilisation de l'épinéphrine avant la première défibrillation chez les patients ayant subi un arrêt cardiaque choquable à l'hôpital et étudier l'association entre l'épinéphrine avant la défibrillation et la survie jusqu'au congé de l'hôpital, la survie neurologique favorable et la survie après une réanimation aiguë. Ils ont utilisé les données des années 2000 à 2018 de 497 hôpitaux participant au registre *Get With The Guidelines – Resuscitation* de l'American Heart Association. Les participants étaient des adultes ayant subi un arrêt cardiaque à l'hôpital causé par un rythme initial choquable et traité par défibrillation. Une analyse appariée par score de propension a été effectuée pour évaluer l'association indépendante de l'administration d'épinéphrine avant la défibrillation avec les paramètres d'évaluation de l'étude.

Parmi les 34 820 patients, 9 630 (27,6 %) ont reçu de l'épinéphrine avant la défibrillation, à l'encontre des directives actuelles. Par rapport aux participants traités par défibrillation en premier, l'administration d'épinéphrine était fortement associée à une défibrillation retardée (médiane de trois minutes contre zéro minute). **L'administration d'épinéphrine avant la défibrillation était associée à une probabilité plus faible de survie jusqu'au congé de l'hôpital (25,2 % c. 29,9 % ; RC ajusté : 0,81, IC à 95 % : 0,74 à 0,88 ; $p < 0,001$), de survie neurologique favorable (18,6 % c. 21,4 % ; 0,85, 0,76 à 0,92 ; $p < 0,001$) et de survie après une réanimation aiguë (64,4 % c. 69,4 % ; 0,76, 0,70 à 0,83 : $p < 0,001$).**

Les auteurs concluent qu'à l'encontre des directives actuelles, l'épinéphrine a été administrée à plus d'un patient sur quatre avant la défibrillation, ce qui est associé à une plus faible probabilité de survie.

La bonne réponse est 1.

Référence : Evans E, Swanson MB, Mohr N, Boulos N, Vaughan-Sarrazin M, Chan PS et coll. Epinephrine before defibrillation in patients with shockable in-hospital cardiac arrest: propensity matched analysis. *BMJ*. Le 10 nov. 2021;375:e066534.

Lien : <https://www.bmj.com/content/375/bmj-2021-066534.long>

PMID : 34759038

Q10 Empagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Laquelle des affirmations suivantes concernant l'utilisation de l'empagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est *fausse* ?

- 1. Elle réduit le risque combiné de décès ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire chez les patients diabétiques.
- 2. Elle ne réduit pas le risque combiné de décès ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire chez les patients non diabétiques.
- 3. Elle augmente le risque d'infections urinaires non compliquées.
- 4. Elle augmente le risque d'hypotension.

Résumé formatif : Les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont une fraction d'éjection réduite ou préservée. Bien que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite puisse être traitée par des agents qui atténuent la suractivation des systèmes neurohormonaux endogènes, les options thérapeutiques sont limitées pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes et les inhibiteurs de la néprilysine auraient certains bienfaits, mais ceux-ci sont de modeste ampleur et ne sont apparus que dans des sous-groupes de patients.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ont permis de réduire le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 et chez ceux qui souffrent d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Les effets de ces médicaments n'ont cependant pas été bien étudiés chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Des analyses post hoc d'un essai à grande échelle sur la dapagliflozine dans le traitement du diabète de type 2 ont indiqué que l'inhibition du SGLT2 pourrait ne pas réduire l'incidence des résultats indésirables graves de l'insuffisance cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Des bienfaits ont été rapportés chez ces patients dans un essai portant sur la sotagliflozine, mais le nombre d'événements était trop petit pour permettre une estimation fiable de l'effet du traitement.

L'essai EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) a été mené pour évaluer les effets de l'inhibition du SGLT2 par l'empagliflozine sur les principaux résultats de l'insuffisance cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Dans cet essai à double insu, les auteurs ont réparti de manière aléatoire 5988 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II à IV et présentant une fraction d'éjection de plus de 40 % pour recevoir de l'empagliflozine (10 mg une fois par jour) ou un placebo, en plus du traitement habituel. **Le paramètre d'évaluation principal était composé du décès d'origine cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.**

Au cours d'une période médiane de 26,2 mois, un événement lié au paramètre d'évaluation principal est survenu chez 415 des 2997 patients (13,8 %) du groupe sous empagliflozine et chez 511 des 2991 patients (17,1 %) du groupe sous placebo (rapport de risque : 0,79; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,69 à 0,90; p < 0,001). Cet effet était avant tout lié à un risque moins élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans le groupe sous empagliflozine. Les effets de l'empagliflozine ont semblé être les mêmes chez les patients diabétiques ou non diabétiques. Le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque était plus bas dans le groupe sous empagliflozine que dans le groupe sous placebo (407 sous l'empagliflozine et 541 sous le placebo; rapport de risque : 0,73; IC à 95 % : 0,61 à 0,88; p < 0,001). **Des infections génitales et urinaires non compliquées et une hypotension ont été signalées plus fréquemment sous l'empagliflozine.**

L'empagliflozine a réduit le risque combiné de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète.

La bonne réponse est 2.

Référence : Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et coll. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. Le 14 oct. 2021;385(16):1451-1461.

Lien : https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107038?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_p ub%20%20pubmed

PMID : 34449189

Q11 Budésonide inhalé

Le budésonide inhalé améliore le temps de récupération et pourrait aussi réduire les admissions à l'hôpital ou les décès chez les personnes en contexte ambulatoire qui sont atteintes de la COVID-19 et qui courent un plus grand risque de complications.

- 1. Vrai
- 2. Faux

Résumé formatif : Il faut de toute urgence trouver des traitements ambulatoires de la COVID-19 qui sont efficaces et sûrs, en particulier pour les personnes âgées et celles présentant des comorbidités, qui courent un plus grand risque d'admission à l'hôpital et de décès.

Les corticostéroïdes inhalés, qui sont largement disponibles, peu coûteux et généralement sûrs, ont été proposés comme traitement de la COVID-19 en raison de leurs effets anti-inflammatoires ciblés dans les poumons. Les corticoïdes inhalés réduisent également la réplication du SRAS-CoV-2 dans les cellules épithéliales in vitro. Aux premiers stades de la pandémie de COVID-19, la faible prévalence de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive chez les personnes admises à l'hôpital en raison de la COVID-19 a laissé croire que les corticostéroïdes inhalés utilisés pour traiter ces affections pourraient avoir un effet protecteur. Une étude d'efficacité menée auprès d'adultes en contexte ambulatoire souffrant de la COVID-19 précoce a montré que le budésonide inhalé réduisait les évaluations d'urgence ou les admissions à l'hôpital liées à la COVID-19, ainsi que le temps de récupération autodéclaré.

Les auteurs ont cherché à déterminer l'efficacité du budésonide inhalé pour réduire le temps de récupération et les taux d'admission à l'hôpital ou de décès liés à la COVID-19 chez les personnes en contexte ambulatoire qui courent un très grand risque de résultats indésirables.

PRINCIPLE est un essai randomisé, contrôlé, multicentrique, ouvert, à plusieurs groupes et à plateforme adaptative qui a été réalisé à distance à partir d'un site d'essai central et dans des centres de soins primaires au Royaume-Uni. Les participants admissibles étaient âgés de 65 ans ou plus ou de 50 ans ou plus avec des comorbidités, et ils souffraient jusqu'à 14 jours de COVID-19 soupçonnée, sans toutefois avoir été admis à l'hôpital. Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir les soins habituels, les soins habituels plus budésonide inhalé (800 µg deux fois par jour pendant 14 jours), ou les soins habituels plus d'autres interventions. Ils ont ensuite été suivis pendant 28 jours. Les participants étaient informés de la répartition des groupes. Les paramètres d'évaluation principaux sont le délai avant la première guérison autodéclarée et l'admission à l'hôpital ou le décès lié à la COVID-19, dans les 28 jours, analysés à l'aide de modèles bayésiens. La population de l'analyse principale comprenait tous les participants admissibles positifs pour le SRAS-CoV-2 qui ont été répartis de manière aléatoire dans les groupes recevant le budésonide, les soins habituels et d'autres interventions, depuis le début de l'essai sur la plateforme jusqu'à la fermeture du groupe sous budésonide. Cet essai est encore en cours.

Le recrutement a commencé le 2 avril 2020, et des patients ont été répartis aléatoirement au groupe sous budésonide du 27 novembre 2020 jusqu'au 31 mars 2021, date à laquelle le critère de supériorité prédéterminé du temps de récupération a été atteint. Au total, 4700 participants ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir le budésonide (n = 1073), les soins habituels seuls (n = 1988) ou d'autres traitements (n = 1639). Le modèle d'analyse principale comprend 2530 participants positifs pour le SRAS-CoV-2, dont 787 dans le groupe traité par budésonide, 1069 dans le groupe recevant les soins habituels et 974 recevant d'autres traitements. Le groupe traité par budésonide a bénéficié d'un délai avant la première guérison autodéclarée d'environ 2,94 jours (intervalle de crédibilité bayésien [ICB] à 95 % : 1,19 à 5,12) par rapport au groupe recevant les soins habituels (11,8 jours [ICB à 95 % : 10,0 à 14,1] c. 14,7 jours [12,3 à 18,0]; rapport des risques : 1,21 [ICB à 95 % : 1,08 à 1,36]), avec une probabilité de supériorité supérieure à 0,999, au-dessus du seuil de supériorité prédéterminé de 0,99. En ce qui concerne le paramètre de l'admission à l'hôpital ou du décès, le taux estimé était de 6,8 % (ICB à 95 % : 4,1 à 10,2) dans le groupe traité par budésonide contre 8,8 % (5,5 à 12,7) dans le groupe recevant les soins habituels (différence absolue estimée : 2,0 % [ICB à 95 % : -0,2 à 4,5]; rapport de cotes : 0,75 [ICB à 95 % : 0,55 à 1,03]), avec une probabilité de supériorité de 0,963, inférieure au seuil de supériorité prédéterminé de 0,975. Deux participants du groupe traité par budésonide et quatre du groupe recevant les soins habituels ont présenté des événements indésirables graves (admissions à l'hôpital non liées à la COVID-19).

Le budésonide inhalé améliore le temps de récupération et pourrait aussi réduire les admissions à l'hôpital ou les décès chez les personnes en contexte ambulatoire atteintes de la COVID-19 et qui courent un plus grand risque de complications.

La bonne réponse est 1.

Référence : Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O et coll. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. Le 4 sep. 2021;398(10303):843-855.

Lien : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01744-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01744-X/fulltext)

PMID : 34388395

Q12 L'apport en calcium chez les résidents des établissements de soins pour personnes âgées

L'utilisation d'aliments à base de produits laitiers pour améliorer l'apport en calcium et en protéines chez les résidents des établissements de soins pour personnes âgées permet de réduire chacun des éléments suivants, à l'exception du/de la :

- 1. Risque global de fracture
- 2. Risque de fracture de la hanche
- 3. Risque de chute
- 4. Mortalité globale

Résumé formatif : À l'origine d'environ 30 % de toutes les fractures de hanche qui surviennent en contexte ambulatoire, la perte d'indépendance augmente le nombre de personnes nécessitant des soins à plein temps dans un établissement. L'utilisation généralisée d'un traitement antirésorptif a peu de chances de réduire ce fardeau des fractures, puisque l'on dispose de peu de preuves de son efficacité antifracturaire chez les personnes âgées de plus de 80 ans. Celles-ci ont souvent un apport en calcium inférieur à 700 mg par jour et un apport en protéines de moins de 1 g/kg de poids corporel par jour, ce qui les prédispose à une perte de la masse musculaire maigre. Très peu d'études ont examiné l'efficacité et la sécurité d'une intervention nutritionnelle pour réduire le risque de fracture chez les résidents des établissements de soins pour personnes âgées. Chapuy et ses collègues ont montré l'efficacité antifracturaire de doses pharmacologiques de calcium et de vitamine D chez des résidentes d'un foyer de soins infirmiers qui avaient un faible apport en calcium et une carence en vitamine D. Aucune étude n'a examiné les effets d'une supplémentation en protéines sur la réduction du risque de fracture, malgré les données probantes laissant entrevoir une amélioration de la fonction musculaire et une réduction des chutes. L'objectif de cette étude de deux ans, menée dans 60 établissements de soins résidentiels agréés en Australie, était d'évaluer l'efficacité et la sécurité antifracturaire d'une intervention nutritionnelle chez des personnes âgées en établissement qui avaient une carence en vitamine D mais un apport moyen de 600 mg/jour de calcium et de <1 g/kg de poids corporel de protéines par jour. Les participants étaient 7195 résidents permanents dont l'âge moyen était de 86 ans.

Trente établissements ont été répartis de façon aléatoire pour donner aux résidents une portion supplémentaire de lait, de yogourt et de fromage contenant 562 mg/jour de calcium et 12 g/jour de protéines, pour un apport total de 1142 mg de calcium/jour et de 69 g/jour de protéines. Les 30 établissements témoins ont conservé leurs menus habituels. Les principaux paramètres d'évaluation étaient les différences entre les groupes en matière de fractures, de chutes et de mortalité toutes causes confondues. Au total, 324 fractures (135 fractures de la hanche), 4302 chutes et 1974 décès sont survenus. **L'intervention a été associée à une réduction du risque de 33 % pour toutes les fractures (121 c. 203 ; RR : 0,67 ; IC à 95 % : 0,48 à 0,93 ; p = 0,02), de 46 % pour les fractures de la hanche (42 c. 93 ; RR : 0,54 ; 0,35 à 0,83 ; p = 0,005) et de 11 % pour les chutes (1879 c. 2423 ; 0,89 ; 0,78 à 0,98 ; p = 0,04).** La réduction du risque de fracture de la hanche et de chute est devenue significative après cinq mois (p = 0,02) et trois mois (p = 0,004). **La mortalité est restée inchangée (900 c. 1074, RR : 1,01). Les auteurs ont conclu que l'amélioration des apports en calcium et en protéines permet de réduire le risque de chutes et de fractures chez les résidents des établissements de soins pour personnes âgées.**

La bonne réponse est 4.

Référence : Iuliano S, Poon S, Robbins J, Bui M, Wang X, De Groot L et coll. Effect of dietary sources of calcium and protein on hip fractures and falls in older adults in residential care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 20 oct. 2021;375:n2364.

Lien : <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2364.long>

PMID : 34670754

Q13 Infarctus cérébral silencieux détecté sur des tomodensitogrammes à l'urgence

La plupart des patients chez qui un infarctus cérébral silencieux a été détecté après une TDM crânienne à l'urgence sont informés de cette découverte.

- 1. Vrai
- 2. Faux

Résumé formatif : Les infarctus cérébraux silencieux sont des lésions focales détectées sur des clichés d'imagerie cérébrale qui évoquent une ischémie en l'absence d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) manifeste ou de dysfonctionnement neurologique. Il s'agit de la découverte fortuite la plus souvent mise en évidence au décours d'une imagerie cérébrale, avec une prévalence de 10 à 30 % dans les populations âgées. Les infarctus cérébraux silencieux sont associés à un risque accru d'AVC futur. Les lignes directrices actuelles indiquent de recourir, auprès de ses patients, à des interventions de prévention des AVC, comme des tests diagnostiques supplémentaires et la modification des facteurs de risque. On dispose de peu de données concernant les infarctus cérébraux silencieux chez les patients des services d'urgence. Une étude a été menée dans le but de déterminer la prévalence de l'infarctus cérébral silencieux chez les patients ayant subi une tomodensitométrie (TDM) à l'urgence, qui ont ensuite obtenu le congé de l'hôpital, et de déterminer la fréquence à laquelle les médecins interviennent à la suite de cette découverte ou en informent les patients.

Les auteurs ont effectué une étude rétrospective des dossiers de patients ayant visité le service d'urgence d'un centre médical universitaire urbain. Ils ont relevé les patients âgés de plus de 50 ans qui, entre janvier et septembre 2018, ont subi une TDM crânienne lors d'une visite à l'urgence, après quoi ils ont reçu leur congé. Les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'imagerie cérébrale révélant une ischémie ont été exclus. Les données sur les patients et l'intervention des médecins (notification du patient, orientation vers un neurologue et modification des facteurs de risque) ont été recueillies. Les auteurs ont inclus 832 patients, dont l'âge moyen était de 62 ans et 50 % étaient des femmes. Un infarctus cérébral silencieux a été découvert chez 11 % des patients (n = 95). **Seuls 9 % des patients présentant un infarctus cérébral silencieux ont été clairement informés de cette découverte.** Parmi les patients présentant un infarctus cérébral silencieux, 27 % prenaient déjà de l'aspirine et 28 % une statine. L'aspirine a été ajoutée chez deux patients, et aucun patient n'a entamé de nouveau traitement par statine. Des médicaments antihypertenseurs ont été ajoutés, ou leur posologie a été ajustée, chez deux patients présentant un infarctus cérébral silencieux. Le service de neurologie a été consulté dans 9 % des cas de patients présentant un infarctus cérébral silencieux.

Les auteurs ont conclu que l'infarctus cérébral silencieux est une découverte fortuite fréquente dans la population âgée d'un service d'urgence. Ils notent toutefois que celle-ci n'est souvent pas communiquée au patient et que des stratégies de prévention primaire de l'AVC sont rarement mises en œuvre. Étant donné que l'infarctus cérébral silencieux peut avoir des conséquences cliniques importantes, cette découverte devrait, au minimum, être traitée comme les autres découvertes fortuites et communiquée au patient.

La bonne réponse est 2.

Référence : Balderston JR, Brown CK, Feeser VR, Gertz ZM. Covert Brain Infarction in Emergency Department Patients: Prevalence, Clinical Correlates, and Treatment Opportunities. *Ann Emerg Med.* Mars 2022;79(3):265-269.

Lien : [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196-0644\(21\)01379-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196-0644(21)01379-2)

PMID : 34955329

Q14 Vaccination contre la grippe après un infarctus du myocarde

La vaccination contre la grippe peu après un infarctus du myocarde (IM) diminue le risque de mortalité toutes causes confondues à 12 mois comparativement à l'administration d'un placebo.

- 1. Vrai
- 2. Faux

Résumé formatif : Des études observationnelles, randomisées et de petite taille semblent indiquer que le vaccin contre la grippe peut réduire les taux d'événements cardiovasculaires subséquents chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire.

Les auteurs ont mené un essai randomisé à double insu, à l'initiative de chercheurs, pour comparer le vaccin antigrippal inactivé et une solution saline placebo administrés peu après un infarctus du myocarde (IM; survenu chez 99,7 % des patients) ou en cas de coronaropathie stable à risque élevé (0,3 %). Le paramètre d'évaluation principal de l'essai était composé de la mortalité toutes causes confondues, de l'IM ou de la thrombose d'une endoprothèse vasculaire (stent) à 12 mois. Une méthode d'analyse hiérarchique a été utilisée pour les paramètres d'évaluation secondaires importants : décès toutes causes confondues, décès d'origine cardiovasculaire, IM et thrombose d'une endoprothèse vasculaire.

En raison de la pandémie de COVID-19, le comité de surveillance des données et de l'innocuité a recommandé de mettre fin à l'essai avant que la taille prédéfinie de l'échantillon ait été atteinte. Entre le 1^{er} octobre 2016 et le 1^{er} mars 2020, 2 571 participants ont été répartis aléatoirement dans 30 centres de 8 pays. En tout, 1 290 participants ont été affectés au groupe du vaccin antigrippal, et 1 281 au groupe placebo; parmi eux, 2 532 ont reçu le traitement à l'étude (1 272 ont reçu le vaccin antigrippal et 1 260 ont reçu le placebo) et ont été inclus dans l'analyse modifiée en intention de traiter. Au cours du suivi de 12 mois, les événements du paramètre d'évaluation principal sont survenus chez 67 participants (5,3 %) ayant reçu le vaccin contre la grippe et 91 participants (7,2 %) ayant reçu le placebo (rapport de risque : 0,72 [IC à 95 % : 0,52 à 0,99]; p = 0,040). Les taux de décès toutes causes confondues étaient de 2,9 % et 4,9 % (rapport de risque : 0,59 [IC à 95 % : 0,39 à 0,89]; p = 0,010), les taux de décès d'origine cardiovasculaire étaient de 2,7 % et 4,5 % (rapport de risque : 0,59 [IC à 95 % : 0,39 à 0,90]; p = 0,014) et les taux d'infarctus du myocarde étaient de 2,0 % et 2,4 % (rapport de risque : 0,86 [IC à 95 %, 0,50 à 1,46]; p = 0,57), respectivement, dans le groupe vacciné contre la grippe et le groupe placebo.

Les auteurs ont conclu que la vaccination antigrippale peu après un IM ou en cas de coronaropathie à risque élevé a entraîné à 12 mois un risque inférieur de survenue d'un événement du paramètre d'évaluation composé du décès toutes causes confondues, de l'IM ou de la thrombose d'endoprothèse vasculaire, et un risque inférieur de décès toutes causes confondues et de décès d'origine cardiovasculaire, comparativement au placebo.

La bonne réponse est 1.

Référence : Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR et coll. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation*. Le 2 nov. 2021;144(18):1476-1484.

Lien : https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org

PMID : 34459211

Q15 Hémorragie sous-arachnoïdienne

La tomodensitométrie (TDM) multicoupe sans produit de contraste ne permet pas à elle seule d'écarter une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale 24 heures après l'apparition d'une céphalée.

- 1. Vrai
- 2. Faux

Résumé formatif : Les céphalées sont un motif de consultation courant au service d'urgence et représentent près de 1 à 2 % des visites. Bien que la plupart des cas de céphalées soient dus à des pathologies bénignes telles que les céphalées de tension, l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est une composante importante d'un diagnostic différentiel et peut menacer le pronostic vital. L'incidence de l'HSA se situe entre 6 et 8 par 100 000 années-personnes, et environ 30 % des survivants d'une HSA resteront aux prises avec de graves incapacités affectant leur vie quotidienne.

Les premières études faisaient état de taux de détection de 93 % à 95 % des HSA avec la TDM, à condition que l'examen soit effectué dans les 24 premières heures suivant l'apparition d'une céphalée. Étant donné que l'HSA peut être mortelle, la plupart des patients subissaient une ponction lombaire de suivi de manière à ce que le taux d'omission soit dans une marge plus acceptable pour la plupart des cliniciens. Cependant, toute ponction lombaire est non seulement désagréable pour les patients, mais elle est aussi chronophage et difficile à réaliser dans certains cas. Elle exige certaines compétences techniques et est associée à un risque de complications comme des céphalées persistantes et un saignement local. Les taux de sensibilité susmentionnés se rapportent à des appareils de TDM d'anciennes générations comparativement à ceux utilisés aujourd'hui. En effet, la technologie associée à la TDM n'a cessé de progresser, permettant d'améliorer la détection des HSA. Une étude de Perry et ses collaborateurs réalisée en 2011, qui a eu des répercussions sur la pratique clinique, a fait état d'une sensibilité de 100 % pour la détection des HSA à condition que l'examen soit réalisé dans les six heures suivant l'apparition de la céphalée. Les patients de cette étude n'ont pu être inclus dans l'analyse que s'ils avaient un score de 15 à l'échelle de Glasgow et qu'ils ne présentaient aucun déficit neurologique focal. Grâce à ces résultats, il est devenu pratiquement inutile de réaliser systématiquement une ponction lombaire lorsque les résultats de la TDM sont négatifs, à condition que la TDM soit effectuée dans les six heures suivant l'apparition de la céphalée. Perry et ses collaborateurs ont utilisé une vaste gamme de TDM multicoupe de troisième génération pour obtenir différentes qualités d'image. Depuis l'étude de Perry et ses collaborateurs, les progrès de la TDM multicoupe moderne ont permis de réduire le bruit numérique, d'augmenter la résolution et de supprimer les artéfacts de mouvement, autant de facteurs qui ont permis d'améliorer continuellement la qualité des clichés d'imagerie.

Une analyse rétrospective a été réalisée en 2021 dans le but de déterminer si la TDM multicoupe moderne pouvait augmenter la sensibilité de détection des HSA à des moments séquentiels depuis l'apparition des symptômes, ce qui permettrait de prolonger le délai durant lequel la TDM seule peut servir à écarter une HSA anévrismale. Les patients ont passé des examens de TDM multicoupe. Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients ayant présenté une HSA anévrismale spontanée (établie à l'aide d'un code diagnostique et confirmée par les dossiers cliniques et radiologiques) dont le résultat de la TDM multicoupe était positif. Le paramètre d'évaluation secondaire était la proportion de patients présentant n'importe quel type d'HSA spontanée dont le résultat de la TDM multicoupe était positif.

En tout, 347 patients présentaient une HSA dont 260 étaient des HSA anévrismales. La TDM multicoupe a permis de détecter 253 (97,3 %) cas parmi toutes les HSA anévrismales et 332 (95,7 %) cas parmi toutes les HSA. La sensibilité de la TDM multicoupe était de 99,6 % (IC à 95 % : 97,6 à 100) pour les HSA anévrismales et de 99,0 % (IC à 95 % : 97,1 à 99,8) pour toutes les HSA, 48 heures après l'apparition de la céphalée. **Vingt-quatre heures après l'apparition de la céphalée, la sensibilité de l'examen était de 100 % (IC à 95 % : 98,3 à 100) pour la détection des HSA anévrismales. Ces données indiquent qu'il serait possible de prolonger l'intervalle de temps depuis l'apparition de la céphalée dans lequel la TDM multicoupe moderne peut servir à écarter une HSA anévrismale.**

La bonne réponse est 2.

Référence : Vincent A, Pearson S, Pickering JW, Weaver J, Toney L, Hamill L et coll. Sensitivity of modern multislice CT for subarachnoid haemorrhage at incremental timepoints after headache onset: a 10-year analysis. *Emerg Med J*. Novembre 2022;39(11):810-817.

Lien : <https://emj.bmj.com/content/39/11/810.long>

PMID : 34819306

Q16 Acétaminophène et tension artérielle

La prise quotidienne régulière de 4 g d'acétaminophène augmente la tension systolique chez les personnes souffrant d'hypertension.

- 1. Vrai
- 2. Faux

Résumé formatif : L'acétaminophène est l'analgésique le plus utilisé dans le monde. Il s'agit généralement du premier médicament sélectionné pour traiter la douleur chronique. Des données récentes suggèrent toutefois que son rôle dans la gestion de la douleur chronique a probablement été exagéré. Puisque de plus en plus de données probantes indiquent que l'utilisation régulière d'acétaminophène a, au mieux, des bienfaits limités dans le traitement de la douleur chronique, le fait de concentrer davantage d'efforts à déterminer les effets néfastes de l'acétaminophène permettra aux cliniciens et aux patients de prendre des décisions plus éclairées. On connaît bien les risques importants de l'acétaminophène en cas de surdose. Cependant, beaucoup d'incertitude entoure l'innocuité de son utilisation chronique à des doses thérapeutiques, car elle repose sur des données d'observation et des études de cohorte dont les résultats sont souvent contradictoires. De nombreuses études d'observation laissent croire que l'acétaminophène augmente la tension artérielle. Cependant, les données interventionnelles se limitent à des essais de petite taille, très faibles sur le plan statistique, qui n'ont pas eu d'incidence sur la pratique clinique. Pour combler cette lacune, les auteurs ont réalisé une étude randomisée, croisée et à double insu comparant les effets de l'acétaminophène ordinaire et d'un placebo apparié sur la tension artérielle de patients hypertendus.

Pour répondre aux critères d'inclusion, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus et souffrir d'hypertension. Ils devaient être soit : 1) traités pour une hypertension avec tension artérielle ambulatoire diurne moyenne < 150/95 mm Hg sous doses stables d'au moins un médicament antihypertenseur ; ou 2) non traités mais présentant une tension artérielle ambulatoire diurne moyenne \geq 135/85 mm Hg, mais < 150/95 mm Hg. Les patients étaient exclus s'ils avaient des antécédents de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque, de maladie cérébrovasculaire, d'insuffisance hépatique (ALT [alanine aminotransférase] > 50 UI/L), d'insuffisance rénale chronique de stade III à V ou d'idées suicidaires. Les patients étaient également exclus s'ils pesaient moins de 55 kg ou s'ils prenaient régulièrement de l'acétaminophène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou des anticoagulants oraux.

Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir soit 1 g d'acétaminophène quatre fois par jour, soit un placebo apparié pendant deux semaines. Après une période d'élimination de deux semaines, les patients sont passés dans l'autre groupe de traitement pour deux semaines supplémentaires. Au total, 103 participants ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée.

En utilisant un modèle mixte pour tenir compte de l'effet de période, on a observé une augmentation de la tension artérielle systolique ambulatoire diurne moyenne de 4,7 mm Hg (IC à 95 % : 2,9 à 6,6 ; $p < 0,0001$) sous l'acétaminophène par rapport au placebo. La différence de 4,7 mm Hg de tension artérielle, supérieure à ce que l'étude avait la puissance statistique de détecter, pourrait se traduire par \approx 20 % d'événements cardiovasculaires supplémentaires pendant toute période de traitement chronique.

Les résultats de l'étude remettent en question les lignes directrices actuelles, qui présentent l'acétaminophène comme une alternative sûre aux AINS. En effet, l'augmentation de la tension artérielle observée dans l'étude correspond à celle observée sous les AINS. Cela pourrait bien expliquer le fait que l'utilisation fréquente d'acétaminophène chez les femmes est associée à une augmentation des événements cardiovasculaires similaire à celle observée avec l'utilisation fréquente d'AINS. Bien que le mécanisme d'action précis de l'acétaminophène reste obscur, on pense qu'il implique l'inhibition de la COX2 (cyclooxygénase-2), ce qui expliquerait, au moins en partie, ces similitudes. Ces résultats portent à croire qu'il faut faire preuve de prudence lorsque l'on encourage ou prescrit l'utilisation régulière d'acétaminophène, en particulier chez les personnes souffrant d'hypertension et présentant un risque de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral. En outre, l'acétaminophène ne doit plus être considéré comme un analgésique « sûr » de rechange pour remplacer les AINS, du moins en ce qui concerne l'hypertension.

En résumé, chez les personnes hypertendues, la prise quotidienne régulière de 4 g d'acétaminophène augmente la tension artérielle systolique de ≈ 5 mm Hg, comparativement au placebo. Cela augmente le risque cardiovasculaire et remet en question l'innocuité de l'utilisation régulière d'acétaminophène dans cette situation.

La bonne réponse est 1.

Référence : MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, Graham C, Dear JW, Webb DJ; chercheurs de l'essai PATH-BP (Paracetamol in Hypertension–Blood Pressure). Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial. *Circulation*. Le 8 févr. 2022;145(6):416-423.

Lien : https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

PMID : 35130054

☰ Simulations cliniques écrites abrégées

Q17 Trouble de l'usage du cannabis

Une femme de 17 ans vous consulte à votre cabinet au sujet de la contraception. Lorsque vous l'interrogez sur les médicaments qu'elle prend et l'usage de substances, vous découvrez qu'elle fume régulièrement de la marijuana au coucher pour l'aider à dormir, mais qu'elle s'inquiète des risques pour la santé.

1. Les adolescents sont deux à quatre fois plus susceptibles que les adultes d'être atteints du trouble de l'usage du cannabis. Vrai ou faux ?
 - Vrai
 - Faux
2. La patiente a entendu dire que la consommation régulière de cannabis est associée à un risque accru de problèmes neurologiques ou de santé mentale. Nommez trois de ces problèmes.

Votre patiente est maintenant préoccupée par sa consommation quotidienne de marijuana et aimerait que vous l'aidiez à la réduire. Elle craint d'éprouver des symptômes de sevrage si elle cesse soudainement de consommer.

3. Quels sont les symptômes associés au sevrage ? Nommez-en trois.

4. De vastes études ont fait état de bienfaits évidents de la pharmacothérapie pour le trouble de l'usage du cannabis. Vrai ou faux ?
 - Vrai
 - Faux

Résumé formatif : Le trouble de l'usage du cannabis se développe chez 19,5 % des personnes qui en consomment au cours de leur vie. **Les adolescents sont deux à quatre fois plus susceptibles que les adultes d'être atteints du trouble de l'usage du cannabis.** Une enquête nationale réalisée en 2017 a révélé que 22 % des Américains croient à tort que la marijuana n'engendre pas de dépendance et que 29 % sont fortement d'avis que son usage peut prévenir des problèmes de santé.

Un outil validé, comme le CUDIT-R (*Cannabis Use Disorder Identification Test-Revised*) peut servir à dépister le trouble de l'usage du cannabis chez les patients. Un résultat positif au test de dépistage CUDIT-R peut détecter le trouble de l'usage du cannabis avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 90 %. Les critères de la 5^e édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5) sont nécessaires au diagnostic de ce trouble.

Les cannabinoïdes peuvent interagir avec plusieurs classes de médicaments, comme des analgésiques, des psychotropes et des médicaments de l'appareil cardiovasculaire couramment prescrits. Cependant, les effets sont mal caractérisés. Le THC et le CBD sont tous deux susceptibles d'altérer les concentrations de certains types d'opioïdes, de benzodiazépines, de statines, d'antidépresseurs et d'anticoagulants. Le THC peut intensifier les effets des déprimeurs du système nerveux central (p. ex., l'alcool, les opioïdes et les benzodiazépines), ce qui engendre un affaiblissement supplémentaire des fonctions.

L'intoxication aiguë par le cannabis peut se manifester par la faim, la tachycardie, la tachypnée, l'hypertension, un érythème oculaire, l'anxiété et l'altération du jugement. La paranoïa et la psychose aiguës peuvent survenir à des doses de THC plus élevées. Les femmes sont susceptibles de connaître une intoxication et des symptômes de sevrage plus intenses.

Le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde est plus courant chez les hommes et se manifeste par des vomissements cycliques et des douleurs abdominales diffuses. Les douches chaudes procurent un soulagement. Les antiémétiques traditionnels sont souvent inefficaces contre le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, mais l'application de capsaïcine topique sur l'abdomen, le dos ou les bras et le recours à des antagonistes de la dopamine pourraient aider à réduire les symptômes.

Le syndrome de sevrage du cannabis survient chez environ 47 % des consommateurs réguliers. Il se manifeste par de l'anxiété à peine quatre heures après la cessation, et par d'autres symptômes qui apparaissent un à deux jours plus tard et durent jusqu'à trois à quatre semaines.

Un diagnostic de syndrome de sevrage du cannabis est établi lorsque plus de trois des critères suivants du DSM-5 sont présents dans les sept jours environ après la réduction de la consommation : 1) irritabilité, colère ou agressivité ; 2) nervosité ou anxiété ; 3) troubles du sommeil (p. ex., insomnie, rêves perturbants) ; 4) diminution de l'appétit ou perte de poids ; 5) fièvre ; 6) humeur dépressive ; 7) au moins un des symptômes physiques suivants causant de l'inconfort significatif : douleurs abdominales, instabilité/tremblements, sueurs, fièvre, frissons ou céphalées.

Le cannabis peut altérer la mémoire à court terme, le jugement et la coordination, ce qui entraîne un risque de trois à sept fois plus élevé de collisions automobiles. Le cannabis semble être une neurotoxine qui touche le développement cérébral. **Des études à long terme démontrent des associations avec des réductions du QI, de mauvais résultats scolaires, une altération des fonctions exécutives et l'aboulie (perte de la volonté).** Les effets indésirables sur les jeunes cerveaux en développement semblent être stimulés par une forte consommation.

Selon des études de cohorte, l'usage du cannabis à long terme augmente le risque de futurs troubles anxieux, même avec la cessation. La consommation par les adolescents est associée à un risque accru d'automutilation, de suicidalité et de mortalité toutes causes confondues. Une vaste méta-analyse (n = 296 815) a permis de constater une association modérée entre la consommation de cannabis et le risque de violence physique (rapport de cotes = 2,62). L'usage du cannabis constitue un facteur de risque modifiable de psychose, surtout chez les personnes génétiquement prédisposées. Une étude observationnelle a révélé un risque de premier épisode de psychose quatre à cinq fois plus élevé chez les consommateurs quotidiens de cannabis très puissant (contenant plus de 10 % de THC).

Parmi les autres risques de l'utilisation à long terme de cette substance, on trouve l'infertilité masculine, des symptômes de bronchite chronique et le trouble de l'usage du cannabis. Le THC traverse le placenta, et des données probantes faibles lient la consommation prénatale de marijuana à la prématurité, à l'insuffisance de poids à la naissance et à un risque futur de psychopathologie infantile.

Les interventions psychosociales représentent la pierre angulaire du traitement du trouble de l'usage du cannabis. Un bref counseling par les médecins de première ligne a présenté des bienfaits pour des consommateurs occasionnels et des adolescents. La thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie de renforcement de la motivation permettent de réduire aussi efficacement le nombre moyen de jours de consommation de cannabis. Elles sont encore plus efficaces lorsqu'elles sont employées ensemble.

Quoique limité et de nature expérimentale, le traitement pharmacologique du trouble de l'usage du cannabis peut améliorer le sevrage et réduire la consommation de la substance. Des études de faible envergure ont fait état d'une diminution de l'envie impérieuse et de l'utilisation du cannabis grâce à l'administration de gabapentine aux adultes et d'acétylcystéine aux adolescents. La mirtazapine et la quétiapine sont susceptibles de réduire modérément l'usage du cannabis et les symptômes de sevrage.

Il faudrait discuter de stratégies de réduction des méfaits avec les patients qui consomment du cannabis. Voici quelques possibilités à cet égard : le choix de produits avec une faible teneur de THC, l'évitement de la consommation quotidienne, la réduction de l'inhalation (à une bouffée aux 15 minutes), l'achat chez des dispensaires légaux (qui doivent respecter la réglementation de l'État en matière d'analyse des contaminants, d'étiquetage et de dosage) et la réduction graduelle. La réduction devrait être assortie d'une sensibilisation au syndrome de sevrage du cannabis et d'un plan de traitement des symptômes.

Réponses acceptables :

1. **Vrai**
2. **Problèmes neurologiques : réductions du QI, mauvais résultats scolaires, altération des fonctions exécutives, aboulie**
Problèmes psychiatriques : risque accru d'automutilation et de suicidalité, troubles anxieux, psychose
3. **Irritabilité, colère ou agressivité; nervosité ou anxiété; troubles du sommeil; diminution de l'appétit ou perte de poids; fièvre; thymie dépressive; symptômes physiques, y compris des douleurs abdominales, l'instabilité/des tremblements, des sueurs, de la fièvre, des frissons ou des céphalées**
4. **Faux**



Référence : Sazegar P. Cannabis Essentials : Tools for Clinical Practice. *Am Fam Physician*. Le 1^{er} déc. 2021;104(6):598-608.

Lien : https://www.aafp.org/link_out?pmid=34913644

PMID : 34913644

Q18 Syndrome DRESS

Une femme de 54 ans se présente à votre service d'urgence rural en raison d'une nouvelle éruption cutanée. Elle a des antécédents de goutte et a commencé un traitement par l'allopurinol au cours des derniers mois. Elle a une éruption morbilliforme diffuse et de la fièvre. Ses résultats aux tests de la fonction hépatique et à la numération des éosinophiles sont élevés. Vous soupçonnez une réaction au médicament, notamment un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

1. Plusieurs médicaments peuvent causer le syndrome DRESS. Nommez trois des catégories de médicaments ou des médicaments les plus souvent responsables.

2. Mis à part une fièvre et une éruption cutanée, quelles sont les manifestations cliniques les plus courantes du syndrome DRESS? Nommez-en deux.

3. Mis à part les résultats élevés à la numération des éosinophiles et aux tests de la fonction hépatique, quelles anomalies sont couramment observées dans les tests diagnostiques en présence d'un syndrome DRESS? Nommez-en deux.

La patiente a été hydratée et a reçu des antipyrétiques. L'agent responsable a été arrêté.

4. Quel est le traitement de choix généralement accepté?

5. Une antibiothérapie empirique devrait être administrée à cette patiente, que l'on soupçonne atteinte du syndrome DRESS.

- Vrai
- Faux

6. Quels autres traitements pharmacologiques peut-on envisager en cas de réponse inadéquate? Nommez-en deux.

Résumé formatif : Diverses réactions indésirables à des médicaments ont été signalées pour la première fois dans les années 1930. Puis, dans les années 1950, Chaiken et ses collègues ont fait état d'une dermatite exfoliatrice, d'une hépatite et d'une fièvre associées à la phénytoïne. Après ce signalement, des symptômes semblables ont été constatés dans plusieurs autres cas de patients sous antiépileptiques. Bocquet et ses collègues ont utilisé le terme « *drug rash with*

eosinophilia and systemic symptoms » (éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) pour la première fois en 1996. Cependant, comme la présence d'une dermatose n'est pas obligatoire pour le diagnostic du syndrome DRESS, la lettre « R » correspond maintenant à « réaction » (réaction). On peut généralement catégoriser les réactions indésirables aux médicaments avec atteinte cutanée comme étant graves (p. ex., le syndrome DRESS, la nécrolyse épidermique, le syndrome de Stevens-Johnson) ou plus restreintes (p. ex., les réactions s'apparentant à la maladie sérique, les dermatoses médicamenteuses). On estime que le syndrome DRESS, une réaction grave, survient dans jusqu'à 2 cas pour 100 000 patients par année. Le risque dans l'ensemble de la population se situe entre 1 pour 1 000 et 1 pour 10 000 expositions à des médicaments. Cependant, le syndrome DRESS est responsable de jusqu'à 20 % des hospitalisations de patients pour un événement cutané indésirable d'origine médicamenteuse, et il est associé à un taux de mortalité de 10 %. Quoique plus courant chez les adultes, ce syndrome a aussi été rapporté chez des patients pédiatriques. De nombreux médicaments ont été associés au DRESS. Dans environ 80 % des cas, un médicament précis est identifié comme étant l'agent responsable. Cependant, dans 10 à 20 % des cas, on ne connaît pas avec certitude le médicament en cause. **Environ les trois quarts des cas dont la cause a été identifiée sont associés à l'allopurinol, à des anticonvulsivants aromatiques (p. ex., la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne), à des inhibiteurs de la pompe à protons, à des antibiotiques contenant des sulfonamides, à la minocycline ou à la vancomycine.** Aux États-Unis, le recours accru à la vancomycine a fait de celle-ci l'agent responsable le plus courant. Fait intéressant, le risque de syndrome DRESS peut être lié à la dose pour plusieurs médicaments, dont l'allopurinol, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale.

Malheureusement, le syndrome DRESS peut se manifester par une myriade de symptômes, ce qui le rend parfois difficile à diagnostiquer. Étant donné ces difficultés et le taux de mortalité élevé, il est essentiel que les urgentologues soient au courant de cette importante pathologie. Bien qu'on pense que le syndrome DRESS constitue une réaction d'hypersensibilité à un médicament ou à ses métabolites, sa pathogenèse exacte n'a pas encore été complètement élucidée.

Il peut être difficile de déceler le syndrome DRESS en raison de la variété de ses tableaux cliniques. Il y a souvent une période de latence entre le début de la prise du médicament responsable et l'apparition des symptômes. Les données laissent entendre que cette période de latence peut être de 1 à 12 semaines. **Les constatations dermatologiques représentent la caractéristique la plus courante du syndrome DRESS. En effet, une éruption survient chez presque 99 % des patients.** Le plus souvent, il s'agit d'une éruption maculo-papuleuse exanthémateuse qui part du tronc; on la retrouve chez 48 à 100 % des patients. L'éruption est souvent répartie symétriquement sur le corps et peut être étendue. Une étude a d'ailleurs signalé que 79 % des patients présentaient une éruption sur plus de la moitié de la surface de leur corps et que la majorité des éruptions persistaient pendant deux semaines ou plus. Un œdème facial est un autre symptôme courant. Une étude fait état de sa présence dans plus de la moitié des cas (65 % des cas importants et 32 % des cas mineurs). L'atteinte cutanée peut aussi affecter les muqueuses, jusqu'à occasionner une dysphagie chez certains patients.

Bien que le symptôme le plus courant soit une éruption cutanée, elle s'accompagne souvent d'une fièvre, laquelle a été signalée chez 72 à 100 % des patients. Chez 50 à 88 % des patients, on constate une adénopathie dans les régions cervicale, axillaire ou inguinale. Les poumons sont touchés chez 32 % des patients, ce qui peut prendre la forme d'une pneumonite, d'épanchements pleuraux, d'une pneumonie, voire d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). À la consultation initiale, les patients peuvent décrire des symptômes comme une dyspnée, une toux, des douleurs thoraciques ou d'autres manifestations de maladie pulmonaire. L'atteinte cardiaque, qui ne survient que chez 4 à 15 % des patients, peut se manifester par des symptômes comme des douleurs thoraciques, des palpitations, une tachycardie et, dans certains cas, une hypotension.

Lorsqu'ils envisagent un diagnostic de syndrome DRESS, les cliniciens devraient obtenir un hémogramme complet avec formule leucocytaire, un profil métabolique de base, des tests de la fonction hépatique, une analyse d'urine et une radiographie thoracique. Le résultat de laboratoire le plus courant est l'éosinophilie (définie comme étant un nombre d'éosinophiles $\geq 700 \mu\text{L}^{-1}$), que l'on constate chez 30 à 95 % des patients. Une étude a signalé que 81 % des patients avaient une numération d'éosinophiles $\geq 1500 \mu\text{L}^{-1}$. On a observé une leucocytose chez 52 à 95 % des patients qui ont reçu un diagnostic de syndrome DRESS. De même, 25 % des patients présentent une thrombocytose, un réactif de phase aiguë.

Le foie est l'organe le plus souvent atteint en plus de la peau, soit dans 51 à 100 % des cas. On trouve un nombre élevé d'enzymes hépatiques dans plus de la moitié des cas. Une dysfonction rénale (y compris une élévation de la créatinine ou de la protéinurie) est également courante, survenant chez 11 à 53 % des patients atteints du syndrome DRESS. L'allopurinol a été particulièrement associé à un risque accru de dysfonction rénale chez ces patients.

Les résultats d'une radiographie thoracique seront anormaux dans environ la moitié des cas. Les infiltrats interstitiels (50 %), le SDRA (31 %) et les épanchements pleuraux (22,7 %) constituent alors les constatations les plus courantes. Bien qu'une biopsie cutanée ne soit pas généralement pratiquée par les urgentologues, les dermatologues peuvent décider de l'obtenir.

On recommande actuellement d'administrer des soins de soutien, de cesser la prise du médicament responsable et de réduire la cascade inflammatoire. Pour la prise en charge précoce, on devrait administrer des antipyrétiques et une hydratation intraveineuse au besoin. Il faut éviter le traitement empirique par antibiotiques, car l'immunité croisée fait que ceux-ci risquent d'exacerber l'état clinique des patients. Si le médicament responsable est identifié, il faut l'arrêter dès que possible. Une étude rétrospective réalisée sur une période de 11 ans en Thaïlande a fait état d'un taux de mortalité de 4 % après le retrait du médicament responsable alors que 84,6 % des médicaments avaient été cessés le premier jour de l'hospitalisation. Il est important que les cliniciens réévaluent la présence d'autres agents responsables si le médicament soupçonné a été arrêté sans soulagement des symptômes.

En général, les corticostéroïdes systémiques sont considérés comme étant le traitement de choix dans tous les cas de syndrome DRESS. Il faut amorcer leur administration lorsqu'on envisage le diagnostic. Les données laissent entendre qu'ils sont associés à une réduction de la durée de résolution des symptômes (12,5 c. 14,5 jours), quoiqu'il n'y ait eu aucune différence au chapitre de la mortalité. D'autres rapports et séries de cas ont montré une amélioration rapide des symptômes après le début du traitement. Il faut amorcer la corticothérapie systémique à une dose minimum de 1 mg/kg/jour de prednisone ou d'un corticostéroïde équivalent, puis diminuer progressivement la dose sur 3 à 6 mois. L'arrêt rapide des corticostéroïdes a été associé à une récurrence précoce. Bien que ces médicaments soient souvent administrés par voie orale à la dose susmentionnée, on peut envisager pour les cas réfractaires l'administration de méthylprednisolone par thérapie pulsée (30 mg/kg par voie intraveineuse chaque jour pendant trois jours).

L'administration d'immunoglobuline intraveineuse (IGIV) à une dose de 1 à 2 g/kg pendant deux jours peut être envisagée si l'on n'obtient pas de réponse aux corticostéroïdes (p. ex., en cas d'aggravation des symptômes systémiques ou en l'absence d'une amélioration après le début de l'administration du médicament). L'IGIV rétablirait les faibles taux d'immunoglobuline, protégerait contre le HHV-6 et posséderait des propriétés anti-inflammatoires directes. Plusieurs rapports de cas ont montré que son recours était bénéfique, tandis que d'autres soutiennent qu'il n'en est rien. Par conséquent, l'utilisation de l'IGIV demeure controversée, mais peut être envisagée dans les cas réfractaires. Elle n'est cependant pas conseillée en monothérapie contre le syndrome DRESS en l'absence de corticostéroïdes. Dans les cas réfractaires, on peut aussi envisager de recourir à la plasmaphérèse et à des agents immunosuppresseurs (p. ex., cyclophosphamide, cyclosporine, interférons, mofétilmycophénolate, rituximab). Les données dont nous disposons se limitent à des rapports isolés qui font état d'un bienfait chez des patients qui n'ont pas répondu à la corticothérapie seulement. Par ailleurs, on a signalé que la N-acétylcystéine (NAC) pourrait constituer un traitement favorisant la détoxification et la réduction des métabolites réactives dans les cas de syndrome DRESS induit par les anticonvulsivants, mais, là aussi, les données se limitent à des rapports de cas.

Réponses acceptables :



1. **Allopurinol**
Anticonvulsivants aromatiques (lamotrigine, phénytoïne, carbamazépine)
Vancomycine
Minocycline
Inhibiteurs de la pompe à protons
Sulfonamides

2. **Œdème facial**
Adénopathie
Atteinte pleurale (y compris des épanchements pleuraux et la pneumonite)

3. **Leucocytose**
Thrombocytose
Créatinine ou protéinurie élevée
Infiltrat pulmonaire, épanchement pleural, syndrome de détresse respiratoire aiguë observés sur une radiographie thoracique

4. **Corticostéroïdes systémiques**

5. **Faux**

6. **Immunoglobuline intraveineuse**
Plasmaphérèse
Immunodépresseurs
N-acétylcystéine

Référence : Gottlieb M, Figlewicz MR, Rabah W, Buddan D, Long B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An emergency medicine focused review. *Am J Emerg Med.* 2022;56:1-6.

Lien : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0735675722001814?via%3Dihub>

PMID : 35338896

Q19 Diabète de type MODY

Une femme de 25 ans se présente à votre cabinet pour un suivi de son diabète de type 2 qui a été diagnostiqué il y a trois ans et qui est contrôlé par des modifications au régime alimentaire et au mode de vie. Elle a lu en ligne des renseignements sur le diabète de type MODY (*mature-onset diabetes of the young*) et se demande si elle n'est pas atteinte de cette maladie.

1. Ce diabète est le plus souvent une affection autosomique dominante héréditaire. Vrai ou faux ?
 - Vrai
 - Faux
2. Dans jusqu'à 80 % des cas, on le diagnostique à tort comme un diabète de type 1 ou de type 2. Vrai ou faux ?
 - Vrai
 - Faux
3. Quels indices cliniques pourraient laisser entendre que la patiente est atteinte de diabète de type MODY plutôt que de diabète de type 2 ? Nommez-en trois.

4. Quels résultats des analyses de laboratoire indiqueraient qu'il s'agit d'un diabète de type MODY ? Nommez-en deux.

Les antécédents initiaux, l'examen et les résultats de laboratoire de la patiente pointent vers un diagnostic de diabète de type MODY.

5. Quel test de confirmation devriez-vous prescrire ?

Les analyses de laboratoire confirment la présence du sous-type 3 du diabète de type MODY.

6. Il s'agit du sous-type le plus courant. Vrai ou faux ?
 - Vrai
 - Faux

7. Habituellement, les patients atteints du sous-type 3 du diabète de type MODY n'ont habituellement pas de complications microvasculaires. Vrai ou faux ?
- Vrai
 Faux
8. La metformine n'est pas un agent pharmacologique privilégié. Vrai ou faux ?
- Vrai
 Faux

La patiente poursuit un traitement axé sur le mode de vie et un régime faible en glucides, mais son contrôle glycémique empire au cours des mois suivants. Vous décidez d'amorcer une pharmacothérapie orale.

9. Quel est l'agent oral privilégié et quelle est la dose de départ recommandée ?

Résumé formatif : Le diabète de type MODY est un type peu reconnu de diabète sucré qui est habituellement diagnostiqué chez les jeunes adultes. Les progrès du dépistage génétique ont mené à la découverte de plus de sous-types de la maladie. Connaître les sous-types les plus courants du diabète de type MODY aide les cliniciens de soins primaires à distinguer celui-ci des diabètes de type 1 et 2. On doit envisager le diabète de type MODY chez les patients qui ne sont pas atteints d'obésité, dont la maladie a été diagnostiquée à un jeune âge (moins de 30 ans), dont la fonction des cellules bêta pancréatiques est préservée, chez qui l'auto-immunité des cellules bêta est absente et qui ont des antécédents familiaux importants de diabète.

Environ 1 à 5 % des cas de diabète sont de type MODY. **Jusqu'à 80 % des cas de ce type de diabète sont diagnostiqués à tort comme étant des diabètes de type 1 ou 2.**

Le plus souvent, le diabète de type MODY est une affection autosomique dominante. Il se divise en sous-types (MODY 1 à MODY 14) selon la mutation génétique causale. Les sous-types 1 à 3 représentent 95 % des cas. Dans le sous-type le plus courant (MODY 3), plus de 95 % des personnes qui présentent la mutation génétique développeront le diabète, la plupart avant l'âge de 25 ans.

Selon la pathophysiologie du diabète de type MODY, la sécrétion d'insuline est altérée, alors que le diabète de type 2 est une maladie hétérogène caractérisée par l'insulinorésistance et une perte progressive de fonction des cellules bêta. **Parmi les indices permettant de déterminer qu'un patient censé être diabétique de type 2 pourrait en fait être atteint de diabète de type MODY, on trouve l'absence de réaction à la metformine, une chute plus importante de la glycémie avec les sulfonylurées et une plus grande sensibilité à l'insuline.**

Malgré l'absence de lignes directrices définitives, on peut envisager le dépistage du diabète de type MODY chez un patient de moins de 30 ans qui est diabétique et :

- a des antécédents familiaux de diabète chez de jeunes membres de sa parenté qui ne sont pas atteints d'obésité
- n'est pas atteint d'obésité
- ne présente pas de signes d'insulinorésistance, comme l'acanthosis nigricans, des acrochordons, une alopecie androgénique ou des marqueurs du syndrome métabolique
- ne possède pas d'autoanticorps anti-cellules bêta pancréatiques
- présente un taux de peptide C à jeun supérieur à 0,60 ng par mL.

Des tests de dépistage génétique offerts sur le marché peuvent confirmer le diagnostic de diabète de type MODY.

On doit envisager le renvoi à un endocrinologue ou à un consultant en génétique médicale si l'on soupçonne fortement la possibilité clinique de diabète de type MODY.

Les sous-types MODY 1 et MODY 3 sont causés par des mutations de facteurs de transcription (HNF4A et HNF1A, respectivement). Il en résulte une sécrétion altérée de l'insuline à cause de la signalisation défectueuse des cellules bêta en réaction au glucose. Les patients souffrent alors d'une intolérance au glucose et peuvent avoir une glycémie à jeun normale durant les premiers stades de la maladie. Habituellement, les patients atteints du sous-type MODY 3 développent une glycosurie postprandiale avant l'apparition du diabète. **On pense qu'à l'instar des diabétiques des types 1 et 2, ceux des sous-types MODY 1 et MODY 3 développent des complications microvasculaires et macrovasculaires connexes à cause d'un contrôle glycémique sous-optimal.**

On dispose de données limitées sur les objectifs en matière d'A1C qui sont associés aux meilleurs résultats pour les diabétiques des sous-types MODY 1 et MODY 3. Parce qu'on croit que ces patients sont susceptibles d'être atteints de complications microvasculaires et macrovasculaires, il est raisonnable de personnaliser les objectifs en matière d'A1C en fonction des caractéristiques des gens (p. ex., les comorbidités, l'espérance de vie, les risques associés à l'hypoglycémie), comme le recommandent les lignes directrices de l'American Diabetes Association pour les diabétiques des types 1 et 2.

La modification du mode de vie, y compris par l'adoption d'un régime faible en glucides, devrait être le traitement de première intention, étant donné que les sous-types MODY 1 et MODY 3 sont surtout associés à l'intolérance au glucose. **Si le contrôle glycémique empire, les sulfonylurées constituent la pharmacothérapie recommandée, parce que ces médicaments contournent la sécrétion d'insuline induite par le glucose qui est défectueuse du fait des mutations des facteurs HNF1A et HNF4A.** Comme les patients atteints du sous-type MODY 3 réagissent quatre fois plus aux sulfonylurées que les diabétiques de type 2, ils courent un plus grand risque d'hypoglycémie quand ils prennent ces médicaments. **Il faut amorcer l'administration des sulfonylurées à un quart de la dose de départ habituelle pour éviter l'hypoglycémie, puis procéder à une titration lente jusqu'à l'atteinte du contrôle glycémique optimal.** Bien que la sécrétion d'insuline induite par le glucose soit susceptible de diminuer au fil du temps, la plupart des patients continuent de réagir aux sulfonylurées pendant des décennies.

On peut envisager le recours aux méglitinides au lieu des sulfonylurées pour le traitement de l'hyperglycémie postprandiale si l'emploi de celles-ci est compliqué par de fréquents événements hypoglycémiques. Un petit essai croisé randomisé à double insu a comparé le liraglutide, un agoniste du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), avec le glimépiride, une sulfonylurée. Les patients qui ont pris du liraglutide ont connu un contrôle glycémique semblable à celui des personnes qui ont pris du glimépiride, mais ils couraient un risque beaucoup moins grand d'hypoglycémie. On peut envisager le liraglutide pour les patients atteints d'obésité ou ceux dont les taux d'hypoglycémie sont élevés. Des données limitées laissent entendre que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 peuvent aussi être efficaces, mais d'autres études sont nécessaires. **Parce que le diabète de type MODY est associé à la sécrétion altérée de l'insuline et à une perturbation de l'action de l'insuline qui est faible ou nulle, la metformine n'est pas un agent pharmacologique privilégié.**

Réponses acceptables :



1. **Vrai**
2. **Vrai**
3. **Âge d'apparition inférieur à 30 ans**
Absence d'obésité
Absence de signes d'insulinorésistance, comme l'acanthosis nigricans, des acrochordons, une alopécie androgénique ou des marqueurs du syndrome métabolique
Antécédents familiaux de diabète chez de jeunes membres de sa parenté qui ne sont pas atteints d'obésité, absence de réaction à la metformine, chute plus importante de la glycémie avec les sulfonyles et plus grande sensibilité à l'insuline
4. **Absence d'autoanticorps anti-cellules bêta pancréatiques**
Taux de peptide C à jeun supérieur à 0,60 ng par mL
5. **Un test de dépistage génétique offert sur le marché**
6. **Vrai**
7. **Faux**
8. **Vrai**
9. **Les sulfonyles. Il faut amorcer leur administration à un quart de la dose de départ habituelle pour éviter l'hypoglycémie, puis procéder à une titration lente jusqu'à l'atteinte du contrôle glycémique optimal.**

Référence : Kant R, Davis A, Verma V. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. Le 1^{er} févr. 2022;105(2):162-167.

Lien : <http://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0200/p162.html>

PMID : 35166506

Q20 Neurotoxicité induite par les opioïdes

Vous voyez un patient de 86 ans en délirium hypoactif qui a été admis à l'hôpital. Les résultats de TDM crânienne sont normaux et aucune cause infectieuse n'est trouvée. La concentration de créatinine du patient est de 130 $\mu\text{mol/L}$ (référence : 95 $\mu\text{mol/L}$), mais les autres résultats des analyses sanguines ne révèlent rien de particulier. Le patient est suivi pour une lombalgie chronique, pour laquelle il prend 30 mg de morphine à longue durée d'action deux fois par jour. La posologie est la même depuis de nombreuses années. Le patient prend aussi du vérapamil pour l'hypertension. Selon sa famille, il a aussi des antécédents de chutes à répétition, associées à des mouvements musculaires involontaires qui le font tomber sans symptômes avant-coureurs. Lors de l'examen physique, le patient est irritable et inattentif. En outre, vous remarquez une myoclonie sans déficit neurologique focal.

Vous soupçonnez une neurotoxicité induite par les opioïdes (NIO).

1. Nommez quatre signes ou symptômes de NIO.

Il peut être difficile de distinguer une NIO d'un syndrome sérotoninergique, surtout s'il y a eu une augmentation de la dose d'un agent sérotoninergique ou l'ajout d'un nouvel agent de ce type au cours des dernières 24 heures.

2. Nommez trois caractéristiques qui vous pousseraient à soupçonner un syndrome sérotoninergique plutôt qu'une NIO.

3. Quels opioïdes sont les plus couramment associés à la NIO, compte tenu du fait que tous les opioïdes posent ce risque ?

4. L'insuffisance rénale augmente le risque de NIO chez ce patient. Nommez trois autres facteurs de risque de cette pathologie.

5. Quel médicament est susceptible d'augmenter la biodisponibilité de la morphine ? Nommez-en un.

6. Comment prendriez-vous ce patient en charge ?

7. Si vous choisissez d'effectuer la rotation de l'opioïde, comment réduiriez-vous la dose équianalgésique du nouvel opioïde ?

Résumé formatif : La douleur chronique est un problème de santé onéreux qui touche entre 45 et 85 % des personnes âgées. Elle est associée à une morbidité considérable, y compris une diminution de la qualité de vie, l'isolement social, la dépression, une perturbation du sommeil, des troubles cognitifs, l'invalidité et la malnutrition. Les opioïdes sont utilisés depuis plusieurs années comme analgésiques pour soulager les douleurs graves associées ou non au cancer. L'effet analgésique des opioïdes est entraîné par leur action agoniste sur les récepteurs opioïdes (μ , δ et κ), exprimés dans l'ensemble du système nerveux central et périphérique. Le Canada est le deuxième consommateur d'opioïdes par habitant au monde. Au pays, les personnes de plus de 65 ans ont uniformément reçu un plus grand nombre de nouvelles ordonnances d'opioïdes que dans tous les autres groupes d'âge, et un plus grand pourcentage d'entre elles (24,8 %) finissent par suivre un traitement par opioïdes à long terme (défini comme la prescription d'opioïdes pour 90 jours sur une période de 100 jours). Pour lutter contre la crise des opioïdes, une mise à jour des recommandations canadiennes sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) a été publiée en 2017. Malheureusement, celle-ci n'offre pas de recommandations particulières concernant les personnes âgées. Étant donnée l'exclusion des personnes âgées dans de nombreux essais pharmacologiques, les lignes directrices élaborées à l'intention des adultes ne s'appliquent pas toujours aux populations plus âgées. Or, plusieurs effets indésirables (EI) ont été associés à la prescription d'opioïdes. Les personnes âgées sont davantage exposées à ces risques en raison d'une combinaison de facteurs, comme les interactions médicamenteuses, la multimorbidité et les changements physiologiques liés au vieillissement.

L'efficacité à court terme des opioïdes contre la DCNC chez les personnes âgées a été établie. En revanche, on dispose de peu de données probantes sur l'utilisation à long terme des opioïdes dans la gestion de la douleur chronique chez les patients de tout âge. Une revue systématique a mis en évidence des données limitées étayant l'utilisation à long terme d'opioïde pour soulager la DCNC chez les personnes âgées qui résident dans la communauté. Il convient aussi de noter que peu d'études sur l'efficacité des opioïdes sont menées auprès de personnes âgées atteintes de troubles cognitifs graves, qui sont plus susceptibles de souffrir de douleurs non traitées. Bon nombre de personnes âgées ont des comorbidités (insuffisance cardiaque, néphropathies, cirrhose hépatique) qui les empêchent de prendre de nombreux autres analgésiques non opioïdes. Par conséquent, chez les personnes âgées, il peut être justifié d'avoir recours aux opioïdes contre la DCNC après avoir fait l'essai de médicaments moins puissants, ou si ceux-ci sont contre-indiqués. L'utilisation à long terme des opioïdes peut s'avérer raisonnable dans la mesure où ils améliorent la qualité de vie et les capacités fonctionnelles et lorsqu'ils sont employés dans le cadre d'un plan de prise en charge globale.

Tandis que l'absorption et la distribution des opioïdes oraux sont semblables chez les jeunes et les personnes âgées, leur métabolisation et leur excrétion peuvent différer grandement avec l'âge en raison du déclin fonctionnel des organes, en particulier le foie et les reins. Le métabolisme de premier passage peut diminuer considérablement chez les personnes âgées. Cette réduction fait en sorte que les médicaments soumis à un effet de premier passage important (comme la morphine) présentent une plus grande biodisponibilité chez les personnes âgées que chez les plus jeunes. Cela peut augmenter le risque d'EI et rendre ces médicaments moins tolérables.

En général, les interactions médicamenteuses sont minimales sous l'hydromorphone. **La morphine subit principalement un métabolisme de phase II par l'entremise de l'isoenzyme UGT2B7, mais en théorie, les inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 (amiodarone, diltiazem, vérapamil, jus de pamplemousse, antifongiques) peuvent augmenter la biodisponibilité de la morphine et en intensifier les effets opioïdes. Par ailleurs, les inducteurs du 3A4 (anticonvulsivants tels que la phénytoïne) peuvent réduire la biodisponibilité de la morphine.** Chez les personnes âgées, tous les opioïdes rehaussent la sensibilité pharmacodynamique (c.-à-d. des effets plus prononcés que les effets ressentis par les personnes plus jeunes à des doses équivalentes). Il est ainsi possible de soulager la douleur plus longtemps avec des doses plus faibles.

Les EI les plus fréquemment associés aux opioïdes sont la constipation, les nausées et les étourdissements. Ses autres EI comprennent le prurit, la sécheresse buccale, la sédation, la fatigue, les bouffées de chaleur, une augmentation de la transpiration, le délirium, la dépression respiratoire, la rétention urinaire, l'hyperalgésie et l'endocrinopathie induite par les opioïdes (hypogonadisme avec dysfonction sexuelle, dysménorrhée, réduction de la densité minérale osseuse, dépression et insuffisance surrénalienne). Les opioïdes altèrent la régulation du sommeil et peuvent entraîner une respiration irrégulière durant le sommeil. Les opioïdes sont aussi associés aux chutes et aux fractures, surtout lorsqu'ils sont combinés à d'autres agents du système nerveux central, tels que les benzodiazépines (clonazépam), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et les hypnotiques non agonistes des récepteurs des benzodiazépines (zopiclone, zolpidem). Les lignes directrices Beers Criteria^{MD} de 2019 recommandent désormais fortement d'éviter l'utilisation concomitante des opioïdes et des benzodiazépines ou des gabapentinoïdes en raison du risque accru de surdose. Quelques exceptions s'appliquent, notamment lors de la transition des opioïdes à ces médicaments, ou lorsque les gabapentinoïdes sont employés pour réduire la dose d'opioïdes. Ces inquiétudes doivent être prises en considération en tenant compte aussi de la nécessité de traiter la douleur chronique.

La neurotoxicité induite par les opioïdes (NIO) est un syndrome clinique qui se manifeste par une vaste gamme de symptômes cognitifs, moteurs et sensoriels, dont l'hypersomnolence, le délirium, les hallucinations, l'allodynie, l'hyperalgésie, la myoclonie, les tremblements et les crises convulsives. Bien que des aspects du NIO et du syndrome sérotoninergique se recoupent, dans la plupart des cas, ce dernier apparaît dans les 24 heures suivant l'augmentation de la dose d'un agent sérotoninergique, une surdose ou l'ajout d'un nouvel agent de ce type. Le tableau clinique comporte par ailleurs une hyperactivité autonome (hyperthermie, tachycardie, mydriase, diaphorèse, diarrhée) et des anomalies neuromusculaires (tremblements, myoclonie, hyperreflexie, rigidité musculaire). Il peut être difficile de poser un diagnostic de NIO, car le trouble peut être interprété par erreur comme une évolution de la maladie chez les patients cancéreux ou en soins palliatifs. La neurotoxicité peut survenir avec tous les opioïdes, mais elle est le plus souvent associée à ceux qui forment des métabolites actifs (mépéridine, morphine, oxycodone et hydromorphone). Les facteurs de risque de neurotoxicité induite par les opioïdes sont les fortes doses d'opioïdes, la déshydratation, l'insuffisance rénale, l'infection, la maladie en phase terminale et l'âge avancé (en raison du risque accru d'accumulation des métabolites). La neurotoxicité induite par les opioïdes est prise en charge par une réduction de la dose ou l'arrêt du médicament, la rotation des opioïdes (passer à un autre opioïde pour améliorer la gestion de la douleur ou réduire les effets indésirables), l'hydratation et la correction des facteurs précipitants sous-jacents, comme la maladie rénale. Dans le cas de la rotation des opioïdes pour cause d'effets indésirables non tolérés, il est recommandé de réduire de 25 à 50 % la dose équianalgésique calculée du nouvel opioïde afin de minimiser le risque de surdose accidentelle.

Les recommandations canadiennes ne spécifiaient aucun intervalle de contrôle pour le traitement par opioïdes et la DCNC. Toutefois, les CDC recommandent aux cliniciens d'envisager un suivi une à quatre semaines après l'augmentation de la dose ou lorsque la dose quotidienne d'opioïdes dépasse l'équivalent de 50 mg de morphine (50 EMM/par jour).

Réponses acceptables :

1. **Hypersomnolence, délirium, hallucinations, allodynie, hyperalgésie, myoclonie, tremblements et crises convulsives**
2. **Hyperactivité autonome (hyperthermie, tachycardie, mydriase, diaphorèse, diarrhées) et des anomalies neuromusculaires (tremblements, myoclonie, hyperréflexie, rigidité musculaire)**
3. **Médicaments qui forment des métabolites actifs, tels que la mépéridine, la morphine, l'oxycodone et l'hydromorphone**
4. **Fortes doses d'opioïdes, déshydratation, insuffisance rénale, infection, maladie en phase terminale et âge avancé**
5. **Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 (amiodarone, diltiazem, vérapamil, jus de pamplemousse, antifongiques)**
6. **Réduction de la dose ou arrêt du médicament, rotation des opioïdes (passer à un autre opioïde pour améliorer la gestion de la douleur ou réduire les effets indésirables), hydratation et correction des facteurs précipitants sous-jacents, comme la maladie rénale**
7. **Il est recommandé de réduire de 25 à 50 % la dose équianalgésique calculée du nouvel opioïde afin de minimiser le risque de surdose accidentelle**



Référence : Godwin B, Dyks D, Akter R. Tolerability of Opioids in Older Adults: Focus on Neurotoxicity. *Can Geriatr Soc J CME*. 2021;11(2).

Lien : <https://geriatricsjournal.squarespace.com/journalarticles/>

PMID: 35418392

<https://selflearning.cfpc.ca>

© 2023 Le Collège des médecins de famille du Canada

ISSN 1494-6246