

LU POUR VOUS Quand la chirurgie bariatrique est bonne pour le foie...

Cette étude américaine rétrospective a sélectionné, parmi des patients ayant eu une biopsie de foie, les adultes avec un IMC supérieur à 30 chez qui l'histologie hépatique avait montré une stéatohépatite non alcoolique (NASH) avec fibrose. Les patients avec une cirrhose hépatique clinique ou histologique ont été exclus, comme ceux chez qui l'hépatopathie n'était pas causée exclusivement par la NASH. L'étude a étudié la survenue de complications hépatiques majeures (cirrhose histologique ou clinique avec ses complications, transplantation hépatique et mortalité liée à l'hépatopathie) ainsi que la survenue de complications cardiovasculaires majeures (événements

coronariens ou cérébrovasculaires, insuffisance cardiaque, morts cardiovasculaires). Le groupe «intervention» a bénéficié de chirurgie bariatrique (83% de bypass gastriques et 17% gastrectomies longitudinales; IMC moyen: 44,1), alors que le groupe témoin était constitué de patients non opérés. La survenue de complications hépatiques à 10 ans était de 2,3% dans le groupe chirurgical (IC 95%: 0-4,6%) et 9,6% dans le groupe «témoin» (IC 95%: 6,1-12,9%). Dans le groupe «intervention», la survenue de complications cardiovasculaires majeures à 10 ans était réduite de 7,2%. Ces différences persistaient après les ajustements statistiques destinés à diminuer les facteurs

confondants. La mortalité attribuée à la chirurgie bariatrique était de 0,6% dans la première année après l'opération.

Commentaire: Sans minimiser les importantes réserves liées à la nature rétrospective de l'étude, malgré l'effort des auteurs pour diminuer les facteurs confondants par des ajustements statistiques, ces résultats semblent plausibles. Ils corroborent une petite étude prospective (Lassailly G, et al., Gastroenterology, 2020) sur 64 patients avec une stéatohépatite non alcoolique avec fibrose ayant eu des biopsies hépatiques répétées, qui montre une amélioration significative de la fibrose après la chirurgie bariatrique. En l'absence de traitements médicamenteux

convaincants, il n'en demeure pas moins que la chirurgie bariatrique n'est qu'un pis-aller face au problème majeur de santé publique qu'est l'obésité et qui mériterait plus de moyens et de volonté politique pour le combattre.

Nicolas Blondel
HFR Fribourg

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

Aminian A, et al. Association of bariatric surgery with major adverse liver and cardiovascular outcomes in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis; JAMA 2021;326:2031-42. DOI:10.1001/jama.2021.19569

COVIDWATCH

REMDÉSIVIR PRÉCOCE POUR PRÉVENIR L'ÉVOLUTION VERS UN COVID-19 SÉVÈRE EN AMBULATOIRE

Il existe un principe général en virologie clinique: une intervention avec un médicament est d'autant plus efficace qu'elle débute précocement dans l'évolution de la maladie (par exemple, VZV, VHS, Influenza). En effet, la plupart des maladies virales commencent par une phase de réplication, suivie d'une phase durant laquelle les lésions résultent d'un effet cytopathogène déjà constitué, voire d'effets immunopathogènes entretenus par l'hôte. Évidemment, un médicament

antiviral inhibant la réplication virale ne peut avoir d'effet que s'il est débuté durant la première phase. Il y a un peu plus d'un an, le soussigné avait commenté le rapport final d'une étude de remdésivir intraveineux administré pendant 10 jours à des patients hospitalisés avec atteinte pulmonaire et, pour la plupart, un Covid sévère. Cette étude montrait que le traitement de remdésivir accélérât de quelques jours une évolution favorable. Une analyse de sous-groupe montrait un bénéfice plus

marqué chez les patients avec une atteinte moins sévère et un début précoce du traitement. On concluait à la nécessité de répéter l'étude dans une population de patients avec Covid ambulatoire, plus tôt durant la maladie, mais à risque de développer un Covid sévère. C'est l'objet de l'étude présentée ici. Dans cette étude en double aveugle enrôlant des patients non hospitalisés avec Covid-19 symptomatiques depuis < 7 jours et avec au moins un facteur de risque de progression de la maladie (âge ≥ 60 ans, obésité, ou autres comorbidités), les patients étaient randomisés à remdésivir intraveineux (200 mg à J1 et 100 mg à J2 et J3) ou placebo. L'endpoint primaire d'efficacité était un composite d'hospitalisation due à Covid-19 ou de décès de cause quelconque à J28. L'endpoint primaire de sécurité était tout événement adverse. Un endpoint secondaire d'efficacité était un composite

de consultation médicale pour Covid-19 ou de décès de cause quelconque à J28. Au total, 562 patients randomisés ont reçu au moins une dose de remdésivir ou de placebo et ont été inclus dans les analyses: 279 patients dans le groupe remdésivir et 283 dans le groupe placebo. Âge moyen: 50 ans, dont 47,9% de femmes et 41,8% hispaniques ou latins. Les comorbidités les plus communes étaient le diabète (61,6%), l'obésité (55,2%) et l'hypertension (47,7%). Dans le groupe remdésivir, 2 patients (0,7%) ont été hospitalisés en raison de Covid-19 ou sont décédés de cause quelconque, versus 15 (5,3%) dans le groupe placebo (RR (rapport de risque): 0,13; IC 95%: 0,03-0,59; p = 0,008). Au total, 4 sur 246 patients (1,6%) dans le groupe remdésivir versus 21 sur 252 (8,3%) dans le groupe placebo ont consulté en raison du Covid-19 jusqu'à J28 (RR: 0,19; IC 95%: 0,07-0,56).



Aucun décès n'est survenu jusqu'à J28. Des effets adverses étaient observés chez 42,3% des patients dans le groupe remdésivir et chez 46,3% dans le groupe placebo. Dans un sous-groupe de patients ayant complété des questionnaires concernant les symptômes à 14 jours, le double de patients traités par remdésivir notaient une amélioration par rapport au groupe placebo. Enfin, aucun effet du traitement sur la charge virale n'a été détecté dans le frottis nasopharyngé.

Commentaire: Ce papier montre qu'un traitement de 3 jours de remdésivir administré avant l'hospitalisation chez des patients à haut risque d'évolution sévère a un profil d'effets adverses acceptable et réduit le risque d'hospitalisation de 87%

comparé au placebo. Cet effet protecteur était robuste dans tous les groupes correspondant aux différents facteurs de risque.

Cet effet protecteur n'était pas accompagné d'effet sur la charge virale nasopharyngée. Une étude expérimentale chez le macaque a montré une efficacité similaire sur le plan clinique et sur la charge virale pulmonaire, mais sans effet sur la charge nasopharyngée (Williamson BN, et al. *Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2*. *Nature* 2020;585:273-6).

À noter que le calcul initial de pouvoir avait conclu à la nécessité d'enrôler 1264 patients. En avril 2021, devant la décrue de l'épidémie, l'autorisation de traitements – en particulier

monoclonaux – pour les patients à risque et la proportion croissante de vaccinés chez les patients à risque, la décision a été prise de terminer l'étude à mi-chemin, sans procéder à une analyse intermédiaire. Il a donc suffi de moins de 50% de l'enrôlement prévu pour conclure à une efficacité bien supérieure du remdésivir précoce par rapport au traitement initié chez des patients hospitalisés. Cette séquence de publications confirme donc le principe de traitement antiviral: pour le Covid aussi, le plus tôt est le mieux.

Bien sûr, en tant que traitement intraveineux, le remdésivir reste d'un intérêt et d'un usage marginaux, et c'est bien plutôt l'usage de médicaments oraux qui contribuera à amoindrir

l'impact de la pandémie. À ce sujet, le développement d'un promédicament oralement biodisponible du remdésivir, pouvant être administré à un stade précoce, est à suivre, mais aussi celui du molnupiravir et du paxlovid. Pour tous ces médicaments, la relation entre délai d'initiation du traitement et efficacité clinique reste à établir, en gardant à l'esprit le principe que le plus tôt est le mieux.

Pascal Meylan

Professeur honoraire
Faculté de biologie et de médecine
Université de Lausanne, 1015 Lausanne
pascal.meylan@unil.ch

Gottlieb RL, et al. *Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients* *N Engl J Med* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116846. Online ahead of print.

ZOOM

Stopper les IECA et les ARA au début d'une infection par SARS-CoV-2: une décision au cas par cas

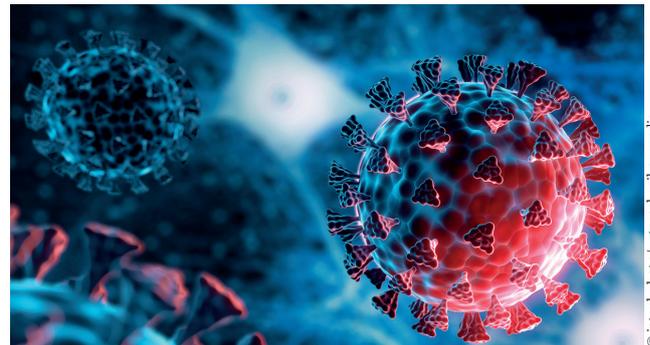
Cette étude est le premier essai européen, multicentrique, randomisé, contrôlé, en ouvert, de patients atteints d'une infection symptomatique récente à SARS-CoV-2 recrutés entre avril 2020 et janvier 2021, chez qui on a procédé à un arrêt de l'inhibition chronique du système rénine-angiotensine (RAS).

Méthode: ACEI-COVID est une étude ouverte, randomisée et contrôlée avec groupes parallèles, réalisée dans 35 centres en Autriche et en Allemagne. Les patients âgés de >18 ans ont été inclus s'ils présentaient une infection symptomatique récente à SARS-CoV-2 et étaient traités de manière chronique par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 en vue de l'arrêt ou de la poursuite de l'inhibition du RAS pendant 30 jours. Le critère de jugement principal était l'évaluation séquentielle maximale de la défaillance organique (SOFA) dans les 30 jours, avec score SOFA maximum en cas de décès. Les critères secondaires étaient l'aire sous la courbe du score SOFA ajusté en fonction du décès (AUCSOFA), le score SOFA moyen, l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique

et le décès. Analyses de type «modified intention-to-treat».

Discussion: l'arrêt de l'inhibition du RAS lors de Covid-19 n'a eu aucun effet significatif sur la gravité maximale du Covid-19, à savoir sur l'objectif primaire de l'étude (c'est-à-dire admissions aux soins intensifs, ventilation mécanique), mais a pu conduire à une récupération plus rapide et meilleure. La décision de continuer ou d'arrêter les IECA et les ARA doit être prise au cas par cas, en tenant compte du profil de risque, de l'indication de l'inhibition du RAS et de la disponibilité de thérapies alternatives.

Commentaire: ACEI-COVID diffère sensiblement de deux études précédentes, toutes négatives. ACEI-COVID a inclus des patients significativement plus âgés (75 ans [médiane], contre 55 ans [médiane] dans BRACE CORONA et 62 ans (moyenne) dans REPLACE COVID). Dans BRACE CORONA, seulement 15% des patients



© istockphoto/peterschreiber.media

avaient plus de 70 ans et dans REPLACE seulement 16% des patients avaient plus de 75 ans. Les patients de ACEI-COVID ont été exposés à l'intervention plus tôt après l'apparition des symptômes (4 jours (médiane), contre 8 jours (médiane) dans BRACE CORONA et 7 jours (moyenne) dans REPLACE COVID). De plus, l'intervention a été effectuée pendant 30 jours complets (contre une médiane de 5 jours dans REPLACE COVID). Les preuves données par tous les essais randomisés montrent que l'arrêt de l'inhibition du RAS au début de Covid-19 est sûr et ne cause pas de dommages. La présente étude suggère que, quels que soient les mécanismes sous-jacents, des patients plus âgés,

vulnérables, tels que ceux inclus dans l'ACEI-COVID (par rapport à des patients plus jeunes de BRACE CORONA et REPLACE COVID) pourraient bénéficier d'un arrêt temporaire du RAS inhibition en termes de récupération meilleure et plus rapide du Covid-19.

Pr Pierre-Alexandre Bart

Avec la collaboration du groupe MIAjour, Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois

Bauer A, et al. *Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial*. *Lancet Respir Med* 2021. Published Online June 11, 2021.