

Highlights du congrès 2022 de la Société suisse de médecine interne générale: partie 2

Dr FABRIZIO COMINETTI^a, Dre ROXANE DE LA HARPE^a, Dre VIVIANE NOVERRAZ^a, Dre MARJORIE SIMONIN^a et Dr STÉPHANE MOURAUX^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 2201-5 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.805.2201

Du 1^{er} au 3 juin 2022 se tenait à Lausanne le congrès de printemps de la Société suisse de médecine interne: «Changes & Opportunities». Les chefs de clinique du Service de médecine interne du CHUV vous proposent ici des résumés de quelques présentations. Cette synthèse aborde des sujets très variés reflétant la transversalité de la médecine interne générale. La durée d'anticoagulation de la maladie thromboembolique s'articule selon le risque de récurrence. Les microangiopathies thrombotiques bénéficient de thérapies ciblées, qui améliorent leur pronostic. Le nouveau traitement antiviral contre le SARS-CoV-2 (nirmatrelvir/ritonavir) induit de multiples interactions médicamenteuses. Et pour finir, quelques conseils pour la rédaction d'un article scientifique et l'initiation d'une carrière académique.

Highlights of Swiss congress of internal general medicine : part 2

From June 1 to 3, 2022, Lausanne held the spring congress of the Swiss Society of General Internal Medicine: "Changes and Opportunities". In this article, chief residents in internal medicine at CHUV summarize presentations they attended. Internal general medicine is established in french-speaking Switzerland as a transversal specialty, which is reflected in this synthesis with very varied subjects. In thromboembolic disease, the duration of anticoagulation is now based on risk of recurrence. The thrombotic microangiopathy benefit nowadays from targeted therapy which improve diseases' outcomes. The new anti-viral therapy against SARS-CoV-2 (nirmatrelvir/ritonavir) is associated with numerous drug interactions. Finally, professors from Switzerland and abroad give their advices for scientific writing and academic career initiation.

INTRODUCTION

Dans la ligne du thème du congrès, nous vous proposons d'aborder quatre sujets variés. La durée de traitement de la maladie thromboembolique (MTE) veineuse s'articule en fonction du risque de récurrence (RR), évaluable grâce à de nouveaux scores de prédiction. L'évolution des connaissances concernant les microangiopathies thrombotiques (MAT) a

conduit à des thérapies ciblées améliorant leur pronostic. L'augmentation rapide de l'arsenal thérapeutique disponible contre le SARS-CoV-2 avec l'arrivée du nirmatrelvir/ritonavir est la bienvenue mais il convient de rester attentif aux interactions médicamenteuses multiples en lien avec le ritonavir et des médicaments courants. Finalement, le congrès a été l'opportunité d'échanger concernant des aspects académiques de recherche et rédaction scientifique. Les conseils récoltés auprès de chercheurs suisses et internationaux sont regroupés ici.

DURÉE DE L'ANTICOAGULATION DANS LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE^a

Concernant la durée de l'anticoagulation suivant une MTE aiguë, les recommandations ESC 2019 proposent désormais de considérer le RR de MTE.¹

Pour cela, une nouvelle classification en 3 catégories établit le RR (bas, intermédiaire, haut) en fonction des facteurs déclenchants ou des pathologies sous-jacentes, comme illustré dans le **tableau 1**. Classer les événements thromboemboliques de manière dichotomique, en «provoquée» versus «non provoquée», est désormais obsolète.

La durée de l'anticoagulation est clairement établie pour les groupes à bas ou haut RR, respectivement à 3 mois ou à vie, ce qui prend aussi en compte le risque hémorragique inhérent à tout traitement anticoagulant. La discussion reste ouverte concernant le groupe à risque intermédiaire de récurrence de MTE, la suite de cet article va se focaliser sur cette thématique plus complexe.

Dans les MTE, incluant les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP), à RR intermédiaire, on note deux catégories de patients: ceux avec un RR mineur persistant (c'est-à-dire l'obésité, les maladies inflammatoires intestinales) et ceux sans facteur de risque identifié, pour les MTE dites idiopathiques. Dans ces cas-là, la durée d'anticoagulation peut être adaptée individuellement.

Dans l'étude PADIS-PE, les patients avec EP à RR intermédiaire, après avoir été anticoagulés pendant 6 mois, ont été randomisés entre un groupe arrêtant l'anticoagulation (placebo) et un groupe poursuivant l'anticoagulation pour 18 mois supplémentaires.² On a observé moins de récurrence de MTE dans le groupe avec une anticoagulation prolongée mais

^aService de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
fabrizio.cominetti@chuv.ch | roxane.de-la-harpe@chuv.ch | viviane.novveraz@chuv.ch
marjorie.simonin@chuv.ch | stephane.mouraux@chuv.ch

^aAdapté de la présentation TVP-EP: durée de l'anticoagulation du Pr Righini (Genève).

TABLEAU 1 Durée d'anticoagulation de la MTE en fonction du risque de récurrence

EP: embolie pulmonaire; MTE: maladie thromboembolique; TVP: thrombose veineuse profonde.

Risque de récurrence	Facteur de risque	Exemples	Durée d'anticoagulation
Bas (< 3% par an)	Majeur transitoire	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie avec anesthésie générale de > 30 min • Traumatisme majeur • Fracture au membre inférieur avec immobilisation de la cheville • Hospitalisation de > 3 jours • Alitement pour maladie aiguë (uniquement mobilisation pour la toilette) • Contraception, grossesse • Long voyage (> 8 h) 	3 mois
Intermédiaire (3 à 8% par an)	Mineur persistant	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité • Maladies inflammatoires intestinales • Insuffisance rénale ou cardiaque • Paralyse/parésie des membres inférieurs > 6 mois 	Minimum 6 mois, pas forcément à vie
	Idiopathique	-	
Haut (> 8% par an)		<ul style="list-style-type: none"> • Cancer évolutif • Syndrome des anticorps antiphospholipides • Déficit sévère en antithrombine • Antécédent de TVP/EP sans facteur de risque majeur ou réversible 	À vie

(Adapté de réf. 1 et de la présentation du Pr Righini).

ce bénéfice se perd à 42 mois, où le RR devient similaire entre les deux groupes. En somme, la durée prolongée du traitement anticoagulant ne réduit pas le RR à long terme. On aurait donc deux options, soit une anticoagulation courte de 3 à 6 mois, soit très longue. À noter que le RR de MTE idiopathique diminue dans le temps après l'arrêt de l'anticoagulation: 10% à 1 an, 4% entre 3 et 5 ans et 3% entre 5 et 10 ans.

En conclusion, chez les patients à RR intermédiaire, il est raisonnable de stopper l'anticoagulation si le RR est inférieur à 5% à 1 an, le risque hémorragique ne diminuant pas avec le temps. Des outils ont été développés pour le calculer, dont le score Herdoo2, validé uniquement pour les femmes (les hommes sont considérés comme étant à haut risque).³ Un score de 0 ou 1 point est considéré comme faible risque, avec un RR de 3% à 1 an. Un score supérieur à 2 points indique un haut RR, soit 7% à 1 an, motivant la poursuite de l'anticoagulation.

Il est recommandé d'adapter la durée de l'anticoagulation en fonction du RR de la MTE et d'abandonner le concept «provoqué/non provoqué».

MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES^b

Les MAT sont dues à la formation de thromboses dans la microcirculation de certains organes suite à une activation endothéliale. Les formes classiques primaires de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Il existe également de nombreuses MAT secondaires.⁴

La présentation clinique des MAT associe une anémie hémolytique mécanique, une thrombocytopenie et une défaillance

d'organe de sévérité variable (principalement rénale pour le SHU, neurologique et cardiaque pour le PTT).

L'étude des mécanismes physiopathologiques des MAT a permis une amélioration de la prise en charge, avec l'introduction de thérapies ciblées.

Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT)

Le PTT est dû à un déficit d'activité de la protéase ADAMTS-13, congénital ou acquis (suite à la formation d'autoanticorps ciblant cette enzyme), conduisant à la persistance de multimères de haut poids moléculaire du Facteur von Willebrand à la surface des cellules endothéliales, avec une forte capacité proaggrégante. Dans le PTT acquis, le traitement repose sur les échanges plasmatiques (apport d'ADAMTS-13 et retrait des anti-ADAMTS-13), un traitement immunomodulateur par rituximab et, plus récemment, l'utilisation du caplacizumab, un anticorps antifacteur von Willebrand empêchant sa liaison aux plaquettes.⁵

Syndrôme hémolytique et urémique (SHU)

Dans le SHU, les mécanismes d'activation endothéliale sont plus vastes: agression par une toxine microbienne dans le cas du SHU typique (sur infection à *E. coli* entérohémorragique) ou dysrégulation de la voie alterne du complément, acquise ou congénitale, dans le SHU atypique.⁴

Le traitement consistait avant tout en des mesures de soutien. Depuis quelques années, l'éculizumab, un anticorps monoclonal anti-C5, a révolutionné la prise en charge des SHU atypiques, permettant de diminuer le risque d'insuffisance rénale terminale.

L'implication du complément et l'utilité des traitements ciblant doivent encore être élucidés dans les autres formes de MAT. En effet, même si la dérégulation du complément n'est pas l'élément déclencheur, elle semble contribuer à l'amplification de la lésion endothéliale, suggérant que le

^bAdapté de la présentation Microangiopathies thrombotiques du Pr Fakhouri (Lausanne).

TABLEAU 2 Compatibilité et incompatibilité du Paxlovid avec des traitements fréquemment utilisés

^aFenêtre thérapeutique: arrêt du traitement incompatible avec le nirmatrelvir/ritonavir pendant 5 jours + 3 jours de wash-out. ^bDéterminer la balance risque/bénéfice du traitement contre le Covid-19 dans ce contexte. Suivi de la médication habituelle par TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*) ou INR. (international normalized ratio). ^cExplication des effets secondaires attendus à surveiller (majoration effet médication habituelle), pause transitoire possible du traitement habituel.

Incompatible avec le nirmatrelvir/ritonavir:	Compatible avec le nirmatrelvir/ritonavir sous conditions:		
	Fenêtre thérapeutique possible et sûre ^a	Suivi et adaptation de la dose de médication ^b	Information et conseil sur les effets secondaires ^c
Substrats du CYP 3A4/de la P-gp • Amiodarone • Bosentan • Clorazébate, diazépam	• Apixaban, rivaroxaban • Clopidogrel, ticagrélor • Tacrolimus, ciclosporine • Domperidone • Midazolam • Évérolimus, sirolimus • Lovastatine, simvastatine • Alfuzosine	• Aripiprazole, halopéridol, rispéridone • Digoxine • Warfarine, acénocoumarol	• Amlodipine, diltiazem, vérapamil • Indapamide • Zolpidem, zopiclone
Inducteurs du CYP 3A4 • Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne • Rifampicine • Millepertuis			

(Adapté de réf. ⁸).

blochage du complément pourrait être un traitement de seconde ligne.⁴

L'étude des mécanismes physiopathologiques des MAT a permis de développer des thérapies ciblées, qui ont changé la prise en charge et amélioré le pronostic des formes classiques de MAT, tout en ouvrant des perspectives de traitements pour d'autres maladies impliquant le système du complément.⁶

NIRMATRELVIR/RITONAVIR CONTRE LE SARS-CoV-2: ATTENTION AUX INTERACTIONS!^c

Compte tenu des vagues récurrentes de la pandémie de Covid-19, la présentation a mis en avant un sujet d'actualité: quelles précautions pour le nouveau traitement antiviral per os, l'association nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)?

Cette combinaison a obtenu une autorisation de mise sur le marché par Swissmedic en juin 2022.⁷ Le nirmatrelvir est un inhibiteur de la protéase principale du SARS-CoV-2, qui bloque les précurseurs de la polyprotéine et ainsi empêche la réplication virale. Substrat du cytochrome P450 3A4/5, il est combiné au ritonavir, inhibiteur puissant de cette voie métabolique agissant comme «booster», ce qui résulte en un allongement de la demi-vie et une augmentation de la biodisponibilité du nirmatrelvir.⁸ L'étude EPIC-HR (étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo) a montré une diminution des hospitalisations et décès de 88%, lorsque cette thérapie est débutée dans les 3 premiers jours après le début des symptômes.⁹

Le ritonavir, inhibiteur également de la glycoprotéine P et du CYP 2D6, sera pourvoyeur d'interactions médicamenteuses multiples, auxquelles il conviendra d'être attentif. Bien qu'inducteur de plusieurs voies métaboliques, l'effet d'induction de voies métaboliques par le ritonavir survient lentement, avec moins d'impact attendu sur d'autres traitements. La liste des médicaments à risque d'interaction est longue, les traitements les plus à risque étant ceux à marge thérapeutique étroite. En plus des antiagrégants, statines, antiarythmiques et immunosuppresseurs, on retiendra les anticoagulants oraux directs tels que le rivaroxaban et l'apixaban. L'inhibition de la voie du CYP 3A4/5 majorant les effets de ces médicaments, un effet délétère est attendu et devra faire envisager des modifications thérapeutiques (ou changement de stratégie médicamenteuse contre le Covid-19), et ce jusqu'à 72 heures après la fin du traitement de nirmatrelvir/ritonavir, le temps que l'inhibition soit levée.⁸ Le **tableau 2** recense quelques médicaments à risque d'interaction.

Cette nouvelle médication contre le SARS-CoV-2 souligne l'importance d'une anamnèse médicamenteuse complète. L'utilisation d'outils en ligne de détection d'interactions médicamenteuses est conseillée, tel www.covid19-druginteractions.org

RECHERCHE EN MÉDECINE INTERNE: COMMENT RÉDIGER UN ARTICLE ET LANCER SA CARRIÈRE?^d

«Il ne me reste plus qu'à écrire un article scientifique pour obtenir mon titre de spécialiste!» Voici une phrase fréquemment prononcée par des médecins assistant-e-s, voire certain-e-s chef-fe-s de clinique plus avancé-e-s dans leur formation. Tant pour l'obtention d'un titre de spécialiste délivré par l'Institut suisse pour la formation médicale (ISFM) que pour l'intérêt académique ou le plaisir d'écrire, le Pr Feldman, expert mondial en mentorat académique en médecine, nous livrait, lors de la conférence, ses conseils pour la rédaction d'un article scientifique, listés dans le **tableau 3**.¹⁰

^cAdapté du workshop Quiz interactions médicamenteuses du Pr Girardin (Lausanne).

^dAdapté de l'atelier How to jump-start your research career in Internal Medicine des Prs Feldman (San Francisco), Auer (Berne), Clair (Lausanne), Guessous (Genève), Schütz (Aarau), Senn (Zürich) et du Dr Plate (Zürich).

TABLEAU 3 Trucs et astuces pour la rédaction d'un article scientifique

Selon la présentation du Pr M. Feldman (San Francisco).

Structure	
Question de recherche	<i>FINER</i> : Feasible-Interesting-Novel-Ethical-Relevant (Faisable-intéressant-nouveau-éthique-pertinent)
Introduction	Pourquoi avons-nous fait le travail? Quelle problématique, qu'est-ce qui est connu, pas connu, que voulons-nous savoir?
Méthode	Comment avons-nous fait le travail?
Résultat	Ce que nous avons fait
Discussion	Qu'est-ce que cela signifie?
Rédaction	
Les règles d'or	<ul style="list-style-type: none"> • Bloquez du temps pour écrire • Divisez l'écriture en petites parties • Arrêtez-vous lorsque vous êtes bloqué • Considérez les commentaires des mentor-e-s comme un cadeau • Transformez rapidement le résumé de votre présentation d'abstract en un article • L'écriture est la seule compétence qui s'améliore avec l'âge!
Publication	
La forme	<ul style="list-style-type: none"> • L'emballage est <i>essentiel</i> • Définissez la revue en fonction du public cible et de l'objectif de l'article: confirmer un paradigme ou une hypothèse? Remettre en question les idées reçues? • Ayez dès le début un journal en tête pour correspondre au format de rédaction exigé • Lisez les exigences de rédaction du journal tôt • Soignez les détails de la forme, la première impression compte!
Les questions des éditeurs	<ul style="list-style-type: none"> • Est-ce nouveau? Originalité • Est-ce vrai? Validité • Cela va-t-il changer la science, la politique ou la pratique? Impact

Cet exercice intellectuel et rédactionnel est demandé à tous les médecins internistes en Suisse et représente les premiers pas des jeunes médecins s'orientant vers une carrière académique. Ce parcours académique, parfois sinueux, nécessite le soutien de mentor-e-s qui œuvreront tels des guides de montagne. Les chercheur-euse-s seniors suisses nous donnaient leurs conseils avisés, consignés dans le **tableau 4**, afin d'attiser l'intérêt pour une carrière académique et faciliter son déroulement.

Le soutien d'un-e mentor-e est crucial pour développer des compétences rédactionnelles scientifiques et construire un parcours académique. Recherchez-le activement!

CONCLUSION

La prise en charge de la MTE veineuse se précise avec toutefois encore une zone grise pour les patient-e-s à risque intermédiaire de récurrence. Chez les femmes, le RR de MTE et la durée de l'anticoagulation respective peuvent être estimés grâce à un score. Les MAT bénéficient de nouvelles thérapies ciblées, suite à la compréhension des mécanismes physio-

TABLEAU 4 Dix conseils pour se lancer dans une carrière académique

Selon 6 chercheurs seniors suisses, les Prs Auer (Bern), Clair (Lausanne), Guessous (Genève), Schütz (Aarau), Senn (Zürich) et Dr Plate (Zürich).

Dix conseils pour se lancer dans une carrière académique

- Commencez tôt votre carrière, la durée est plus importante que l'intensité
- **Premier projet = temps protégé**
- **Contactez de nombreux mentor-e-s** pour trouver le partenariat le plus adéquat. Questionnez sur les sujets de recherche, la fréquence du soutien, le financement possible
- Choisissez un sujet qui vous semble vraiment intéressant ou un mentor que vous considérez comme un exemple, idéalement les deux
- Investissez dans des **connaissances statistiques et méthodologiques**
- Partagez vos compétences, votre recherche, impliquez-vous dans plusieurs projets. **Ceux qui donnent, gagnent**
- **Planifiez et parlez** de votre parcours professionnel idéal, même si finalement le chemin change
- Prenez des risques, suivez vos tripes
- Si vous voulez devenir un leader, **lisez**
- L'équilibre entre travail et vie privée est important, discutez et impliquez vos confidentiels dans votre carrière.
- **Amusez-vous!**

pathologiques sous-jacents. L'arrivée du nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) nous rend attentifs aux risques d'interactions médicamenteuses et s'accompagne d'outils pratiques pour les évaluer et orienter le choix de traitement et la discussion avec le/la patient-e. Finalement, le congrès a permis d'intéressantes discussions et transmissions de conseils concernant la rédaction d'articles scientifiques et le mentorat pour le développement des carrières académiques.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Dans la maladie thromboembolique, la durée de l'anticoagulation dépend du risque de récurrence (RR). Les patients sont désormais classés en 3 groupes: bas, haut et à risque intermédiaire de récurrence
- Les microangiopathies thrombotiques bénéficient de nouvelles thérapies ciblées, améliorant le pronostic de ces pathologies
- Contrôle des interactions médicamenteuses pour le Paxlovid: www.covid19-druginteractions.org
- Un mentorat est essentiel pour la construction d'une carrière académique

- 1 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
- 2 *Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Jul 7;314(1):31-40.
- 3 Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017 Mar 17;356:j1065.
- 4 **Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):681-96.
- 5 Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):511-22.
- 6 Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The rational use of complement Inhibitors in kidney diseases. *Kidney Int Rep*. 2022 Mar 7;7(6):1165-78.
- 7 Swissmedic. Swissmedic octroie une autorisation de mise sur le marché au médicament Paxlovid pour les patients atteints du Covid-19. www.swissmedic.ch. 2022 [cité 20 juillet 2022]. 15 juin 2022. Disponible sur: www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/paxlovid-fuer-covid-19-patienten.html#:~:text=Swissmedic%20a%20autoris%C3%A9%20pour%20une,%2D07321332%5D%20et%20le%20ritonavir
- 8 *Girardin F, Manuel O, Marzolini C, Buclin T. Evaluating the risk of drug-drug interactions with pharmacokinetic boosters: the case of ritonavir-enhanced nirmatrelvir to prevent severe Covid-19. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Aug;28(8):1044-6.
- 9 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1397-408.
- 10 *Wilkes M, Feldman MD. Mentoring clinical trainees: a need for high touch. *Lancet*. 2017 Jan 14;389(10065):135-7.

* à lire

** à lire absolument