LU POUR VOUS **Quel impact clinique du dépistage et de l'anticoagulation «précoces» de la fibrillation auriculaire asymptomatique?**

Bien que la fibrillation auriculaire (FA) soit la tachyarythmie la plus fréquente, son diagnostic «précoce» demeure complexe en raison de son caractère parfois intermittent et asymptomatique. Cette étude multicentrique (STROKESTOP), randomisée et contrôlée, a sélectionné dans la population générale des individus de 75 à 76 ans, sans antécédent de FA, répartis en deux groupes: un groupe témoin (n = 13996) et un groupe intervention (n = 13979) dont 53,9% de femmes; la participation était de 51%. Des enregistrements ECG répétés 2 fois par jour ont été réalisés avec un appareil portable sur 14 jours, complétés d'une anticoagulation orale en cas de FA. L'issue composite primaire comprenait les AVC, les thromboembolies systémiques, les hémorragies graves et la mortalité toutes causes confondues. Sur une médiane de 6,9 ans, le groupe intervention a enregistré 5,45 événements par 100 années (IC 95%: 5,52-5,61) contre 5,68 (5,52-5,85) parmi les contrôles, avec un HR significatif de 0,96(IC 95%: 0,92-1,00; p = 0,045). Notons également que le nombre d'AVC total ainsi que les hémorragies graves ne différaient pas statistiquement entre les deux groupes.

Commentaire: Cette étude statistiquement significative n'a toutefois que peu de pertinence clinique, vu le faible taux de différences entre les groupes. La recherche systématique de FA implique la question du public cible, de l'efficience des méthodes de dépistage (prise du pouls, ECG et holter), et ouvre le débat sur l'impact clinique bénéfique versus les effets indésirables potentiels attendus. Il n'est enfin pas exclu qu'à l'avenir des appareillages d'enregistrement portable (téléphones, montres) accessibles et fiables viennent à changer le paradigme actuel.

Dre Laïla Baratali
Unisanté, Lausanne

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

Svennberg E, et al. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. Lancet 2021;398:1498-506.

COVIDWATCH

NIRMATRELVIR ORAL POUR LES ADULTES NON HOSPITALISÉS À HAUT RISQUE ATTEINTS DE COVID-19

Il existe un besoin pressant de développer des approches permettant de prévenir l'évolution vers des formes cliniques sévères de l'infection par SARS-CoV-2, en particulier pour les patients immunosupprimés ou ceux qui, pour d'autres raisons, ne peuvent bénéficier de la vaccination. Les anticorps monoclonaux neutralisants ont montré une limitation progressive liée à l'apparition de variants et doivent être administrés par voie intraveineuse, comme c'est le cas pour le remdesivir. L'apparition d'antiviraux biodisponibles oralement et capables de prévenir la progression du Covid est donc une excellente nouvelle. Le nirmatrelvir est un inhibiteur de la main protease (Mpro) de SARS-CoV-2 avec une activité anti-pan-human-coronavirus in vitro. Il est biodisponible oralement, métabolisé par le CYP3A4, dont l'inhibition, par son association avec le ritonavir, permet de maintenir des taux de nirmatrelvir inhibant largement la réplication virale.

Les auteurs ont conduit une étude de phase 2-3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, dans laquelle des adultes non hospitalisés, non vaccinés, symptomatiques (de moins de 5 jours) à haut risque de progresser vers un Covid sévère, recevaient dans un ratio 1:1 soit 300 mg de nirmatrelvir plus 100 mg de ritonavir (la combinaison est dénommée Paxlovid), soit un placebo chaque 12 heures pendant 5 jours. On évaluait l'incidence d'hospitalisation liée à Covid-19 et de décès de cause quelconque jusqu'au jour 28, ainsi que la charge virale et les effets adverses.

Les auteurs ont randomisé un total de 2246 patients; 1120 patients ont reçu du nirmatrelvir plus ritonavir (groupe nirmatrelvir) et 1126 ont reçu un placebo (groupe placebo). Dans une analyse intérimaire planifiée des patients traités dans les 3 jours après le début des symptômes (modified intention-to treat population, comprenant 774 des 1361 patients inclus dans l'analyse complète), l'incidence d'hospitalisation due au Covid-19 ou de décès au jour 28 était inférieure dans le groupe nirmatrelvir par rapport au groupe placebo de 6,32 points de pourcentage (IC 95%: - 9,04 à - 3,59; p < 0,001; réduction du risque relatif: 89,1%); l'incidence était de 0,77% (3 parmi 389 patients) dans le groupe nirmatrelvir, avec 0 décès, comparé à 7,01% (27 parmi 385 patients) dans le groupe placebo, avec 7 décès. L'efficacité se maintenait dans l'analyse finale incluant les 1379 patients de la «modified intention-to-treat population», avec une différence de - 5,81 points de pourcentage (IC 95%: - 7,78 à - 3,84; p < 0,001; réduction du risque relatif: 88,9%). Tous les 13 décès avaient lieu dans le groupe placebo. Pour l'ensemble des patients traités < 5 jours après le début des symptômes, l'efficacité se maintenait à 87,8% de réduction de risque. L'efficacité était démontrable quel que soit le facteur de risque d'évolution sévère. La charge virale naso-pharyngée était abaissée par le

© istockphoto/Rafmaster

nirmaltrelvir plus ritonavir comparé au placebo au jour 5 de traitement, avec une différence moyenne ajustée de - 0,868 $\log^{10}$ copies par millilitre lorsque le traitement débutait dans les 3 jours après le début des symptômes, donc près de 10 fois plus basse. L'incidence d'effets adverses qui émergeaient durant le traitement était similaire dans les deux groupes (effet adverse quelconque: 22,6% avec nirmatrelvir plus ritonavir vs 23,9% avec placebo; effet adverse sérieux: 1,6% vs 6,6%; et effet adverse conduisant à un arrêt des médicaments ou du placebo: 2,1% vs 4,2%, ces deux dernières différences reflétant le bénéfice du bras actif). La dysgueusie (5,6% vs 0,3%) et la diarrhée (3,1% vs 1,6%) s'observaient plus fréquemment avec nirmatrelvir plus ritonavir qu'avec le placebo.

Commentaire: Cette publication est une excellente nouvelle qui confirme les communiqués de presse en provenance de Pfizer: on dispose désormais d'un régime oral qui, commencé dans un délai de 5 jours après l'apparition des symptômes, réduit le risque d'infection sévère de 90% chez des individus à risque (âge et conditions sous-jacentes). Cette protection est du même ordre de grandeur que celle conférée par les vaccins.
Cette étude laisse des questions sans réponse. Quelle serait la performance d'un traitement initié plus tard, en particulier chez des patients ayant progressé vers un Covid sévère? L'expérience du remdesivir, et l'expérience en général en virologie clinique, laisse supposer que l'efficacité serait moindre. Quel est l'effet sur la transmission? L'effet sur la charge virale suggère un impact sur la transmission, à vérifier par des données sur la transmission elle-même. Enfin, les individus immunocompromis, qui ne bénéficient que peu ou pas des vaccins, sont le plus dans le besoin de ce genre d'approche, d'autant plus que la plupart des anticorps monoclonaux permettant une immunoprophylaxie passive ont perdu ou perdent leur efficacité à mesure qu'apparaissent les nouveaux variants. Il n'existe pas encore de données cliniques concernant le Paxlovid chez l'immunocompromis et il n'existe pas de mention d'une telle étude dans le site internet clinicaltrial.org qui recense les études cliniques. Or chez ces patients, au prorata du déficit immunitaire, on peut craindre une baisse de l'efficacité du traitement antiviral, ainsi qu'une probabilité plus importante de sélection de mutants de résistance. Il n'existe non plus aucune donnée à ce sujet. Tandis que le remdesivir bénéficie d'une autorisation à durée limitée par Swissmedic, le Paxlovid, lui, est en cours d'examen sur la base de la présente étude avec pour indication un Covid ambulatoire chez un patient à risque de progression sévère. Un traitement de patients immunocompromis ne serait pas acceptable en dehors d'une étude clinique.

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

Hammond J, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2022, publié on line le 16 février 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.

CARTE BLANCHE

Coralie Wenger-Bonny
Chemin des Bleuets 16
1053 Cugy (VD)
coralie.wenger@gmail.com

CARENCES

Je suis au Nicaragua pour un stage de gynécologie-obstétrique durant la fin de mes études de médecine. Il est 2 heures du matin. On entend les pleurs doux d'un nouveau-né. Une patiente vient d'accoucher et présente une déchirure du périnée. Je travaille depuis 7 heures du matin la veille. Le chef me demande d'aller chercher du fil. Malgré ma fatigue et son masque, je comprends bien ses indications en espagnol. Je souris en me disant que je progresse dans cette langue. Je vais chercher dans l'armoire de matériel. Pas de fils. Je demande à mon chef où je peux en trouver.

– Va au bloc opératoire. Dans les réserves, dans l'armoire à l'entrée.
Je m'y rends, les réserves au bloc opératoire sont vides. Je trouve le cadre du bloc opératoire et lui demande où sont les réserves de fils quand l'armoire de l'entrée est vide. Il me répond:
– Ah ben, il n'y en a plus, va chercher en salle d'accouchement!
– Mais j'y viens, je lui réponds.
– Alors il n'y en a plus.
– Alors je peux en trouver où?
– Et ben, il n'y a en plus.
– Mais, plus, dans tout l'hôpital?
– Ben oui.
– Mais nous avons une patiente qu'il faut recoudre d'une déchirure du périnée.
– Et ben, on attend.
– On attend quoi?
– Ben, que le matériel arrive.
– Il arrive quand?
– Ben, à 8 heures du matin.
– Mais il y aura du fil dans ce matériel?
– Il faudra voir.
C'est la première fois que je suis confrontée au manque dans le monde médical: ici, quand il n'y a plus, il n'y a plus.
Je décide d'envoyer une pensée au camion qui est en train de rouler vers l'hôpital en espérant qu'il y ait du fil à bord. Heureusement pour la patiente, il y en a.
Elle aura attendu 6 heures les jambes écartées.
Oui, ayant toujours vécu en Suisse, ce fut ma première confrontation à la pénurie. Et par chance, durant tout mon assistanat helvétique, je ne revécus rien de semblable.
Arrive mars 2020. Et l'on apprend à fabriquer en urgence du désinfectant et à compter le nombre de masques auxquels on a droit. Chaque masque devient précieux et cela me rappelle justement le masque que j'ai eu la chance de trouver durant ma première heure de stage au Nicaragua, qui ne m'a plus quitté durant tout le mois, à cause d'une rupture totale des stocks.
Quelques mois après le début de cette pandémie, je me prépare à ouvrir un cabinet de groupe. Lors de ma préparation, nous souhaitons commander un desk en bois, mais le menuisier nous dit qu'il n'y a plus de bois. Comment ça, plus de bois? L'informaticien nous dira qu'il n'y pas plus d'ordinateur «tout-en-un» disponible en Suisse actuellement. Et que cela sera encore pire d'ici quelques mois.
Pénurie ne collait pas avec la vie suisse et pourtant, cela nous arrive aussi. Nous avons été si mal habitués. Alors je revois cette patiente qui attend que le fil arrive peut-être et je lui envoie à nouveau mes pensées. J'étais révoltée pour elle, inquiète, désemparée. Comment se fait-il qu'il n'y ait pas une autre réserve ailleurs dans l'hôpital? Comment peut-on faire attendre une femme dans cette position pour un fil dont on n'est même pas sûr qu'il arrivera. Et les risques infectieux ou de nécrose? La patiente, elle, n'a été ni étonnée ni fâchée ni désespérée. Elle a juste attendu, patiemment. Prenons exemple: attendons patiemment, ici où il est si inhabituel de «ne pas avoir», comme cette patiente qui a accepté qu'il «n'y ait pas». Et gardons, comme cette patiente, bon espoir que ce qu'on attend finisse par arriver. Apprenons à vivre avec cette «pénurie», qui sera toujours moins précaire par ici qu'ailleurs. Car alors maintenant, si en Suisse on est confronté à ces carences de matériel, mon inquiétude est bien présente: qu'en est-il au Nicaragua?