

NOVEMBRE-DECEMBRE

2024

Revue de la Faculté de médecine et de
médecine dentaire de l'UCLouvain

Quel regard sur la capsulite
rétractile en 2024 ?

Lucile Breyne, Jean-Emile Dubuc,
Olivier Cornu, Gaëtan Opsomer

Page 569

Nouveautés en contraception

Pascale Jadoul, Frédérique Dessy,
Jean Squifflet, Mathieu Luyckx,
Amandine Gerday, Charlotte Maillard

Page 596

LOUVAIN MEDICAL



**Au cœur des défis
médicaux d'aujourd'hui**

Revue mensuelle - 2024 - volume 143

N° agrégation : P407009 - N° affranchissement : B/46

ABONNEZ-VOUS

Rejoignez la communauté Louvain Médical pour 2025

En vous abonnant à Louvain Médical, vous ne faites pas que profiter de contenus de qualité, vous contribuez à permettre à la revue de poursuivre sa mission. Grâce à votre soutien, nous continuons à offrir des articles indépendants, enrichissants et accessibles à tous. Voici ce que votre abonnement vous apporte :

BOOSTEZ VOS CONNAISSANCES

Accédez à des articles sur toutes les disciplines.

RENFORCEZ VOTRE COMMUNAUTÉ

Consolidez vos liens avec l'UCLouvain et le Réseau Santé Louvain.

RESTEZ CONNECTÉ AVEC VOS PAIRS

Continuez à échanger et partager avec vos confrères via l'Association des Médecins Alumni (AMA).

SAVOUREZ LA QUALITÉ

Recevez une revue papier de qualité, pour une lecture agréable.

EXPLOREZ SANS LIMITES

Explorez un site web facile d'accès, conçu pour s'adapter à vos besoins.

SOUTENEZ L'INDÉPENDANCE SCIENTIFIQUE

Votre abonnement contribue à préserver l'autonomie éditoriale de la revue.

OFFREZ-VOUS OU PARTAGEZ L'EXPÉRIENCE

Faites plaisir à votre équipe ou vos assistants en leur offrant cette ressource incontournable.

REDÉCOUVREZ UNE REVUE INNOVANTE

Replongez dans une revue que vous avez peut-être négligée et laissez-vous surprendre.

REJOIGNEZ UNE COMMUNAUTÉ DYNAMIQUE

Participez à un réseau de lecteurs, auteurs et experts qui font vivre Louvain Médical.

UN ABONNEMENT ACCESSIBLE

Bénéficiez de tout cela à un prix attractif, un investissement qui en vaut la peine !



REVUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET MÉDECINE DENTAIRE

Médecins

- Revue papier et online + application mobile 120€TVAC
- Revue online uniquement site internet + application mobile 100€TVAC

Médecins retraités, Maccs, Etudiants

- Revue papier et online + application mobile 60€TVAC

Etudiants, Maccs 1^{re} et 2^e année

- Accès online gratuit

À VERSER SUR LE COMPTE LOUVAIN MÉDICAL

ING BE91 3100 3940 0476 - BIC : BBRUBEBB

Communication : Abonnement 2024

Cotisations déductibles fiscalement

CONTACT

Isabelle ISTASSE - Responsable de l'édition
Av. E. Mounier 52/B1.52.14 - B-1200 Bruxelles - Belgique
Tél. : 02 764 52 65 - Isabelle.
www.louvainmedical.be

NOUS SOMMES
PRÉSENT SUR



COMITÉ D'HONNEUR

I. LECLERCQ

► Vice-rectrice du Secteur des Sciences de la Santé
N. TAJEDDINE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

A. PASQUET, G. RICHARD,

E. MASQUELIER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEUX,
A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	R. OPSOMER
B. BOLAND	PH. HANTSON	D. PESTIAUX
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	V. PREUMONT
I. COLIN	M.P. HERMANS	C. REYNAERT
E. CONSTANT	F. HOUSIAU	CH. SCAVÉE
CH. DAUMERIE	J. JAMART	E. SOKAL
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	P. STARKEL
S. DE MAEGHT	P. LALOUX	C. SWINE
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	D. TENNSTEDT
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	J.P. THISSEN
S.N. DIOP	A. LUTS	B. TOMBAL
J. DONCKIER	D. MAITER	D. VANPEE
A. FERRANT	J.M. MALOTEUX	J.C. YOMBI
P. GIANELLO	L. MAROT	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	I. LECLERCQ	J.M. MALOTEUX
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	N. TAJEDDINE
C. HERMANS	A. PASQUET	

ÉDITION

► Louvain Medical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles
Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
isabelle.istasse@uclouvain.be
ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint
Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef
Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 120 € ;
pensionnés : 55 € ; étudiants et maccs : 60 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 100 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse
suivante : www.louvainmedical.be

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi
qu'aux assistants de 1^{re} et 2^e année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et
médecine dentaire de l'UCLouvain (Université catholique de
Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent
être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans
autorisation préalable écrite de la rédaction.

COUVERTURE

Sergy Nivens - stock.adobe.com

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire,
des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

Louvain
Médical

SOMMAIRE

NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2024

NÉPHROLOGIE

Les maladies rénales kystiques : au-delà de la polykystose rénale autosomique dominante

Catherine Verhellen, Valentine Gillion, Elliott Van Regemorter, Sandy Van Nieuwenhove, Karin Dahan, Nathalie Demoulin

554

ONCOLOGIE MÉDICALE

Comment aborder la première ligne thérapeutique dans le carcinome rénal à cellules claires métastatique : de la surveillance active aux combinaisons à base d'immunothérapie

Ilektra Iakovidou, Grégoire Desimpel, Damien Hoolans, Marco Gizzi, Julien Van Damme, Bertrand Tombal, Emmanuel Seront

560

ORTHOPÉDIE

Quel regard sur la capsulite rétractile en 2024 ?

Lucile Breyne, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu, Gaëtan Opsomer

569

PSYCHIATRE INFANTO-JUVÉNILE

Prise en charge des mineurs présentant une « dysphorie de genre » : Remise en question du protocole médical appliqué par les cliniques de genre

Beryl Koener, Luc Vandecasteele, Caroline Eliacheff, Jacques Robert, Magali Pignard, Claudio Rubiliani, Patrick K. Hunter, Sophie F. Dechêne, Jean-Paul Leclercq, Jean-Pierre Lebrun, Céline Masson

575

URGENCES

Au-delà d'une maladie psychiatrique...

Marine Wanlin, Jean-Louis Mariage, Pierre-Arnaud Rogghe, Marie-Odile Bleuzé, Stéphane Dechambre, Laurent Truffaut

586

SOMMAIRE

NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2024

CONGRÈS 2024 DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Le projet dynamique de soins : mieux vaut *prévenir* que... Entre projet de vie et soins palliatifs

Isabelle De Brauer 592

Nouveautés en contraception

Pascale Jadoul, Frédérique Dessy, Jean Squifflet, Mathieu Luyckx, Amandine Gerday, Charlotte Maillard 596

AMA CONTACT 131

Editorial

Martin Buysschaert 603

La Symphonie neuronale

Yves Pirson 604

Le cerveau de Ravel

Eric Constant 607

L'adieu à celle qui n'est plus

Carl Vanwelde 612

Livre lu

Jean-Claude Debongnie 614

Hommage aux professeur-es émérites 2024 615

Les maladies rénales kystiques : au-delà de la polykystose rénale autosomique dominante

Catherine Verhellen, Valentine Gillion, Elliott Van Regemorter, Sandy Van Nieuwenhove, Karin Dahan, Nathalie Demoulin

Louvain Med 2024 ; 143 (9-10) : 554-559

Nous proposons dans cet article une aide au diagnostic différentiel des polykystoses/plurikystoses, à partir d'un cas de syndrome oro-facio-digital de type 1. La pose du diagnostic nécessite une approche multidisciplinaire clinique, radiologique et génétique afin de pouvoir appréhender au mieux le pronostic, la prise en charge rénale et extra-rénale et les implications génétiques spécifiques de chaque maladie. Notre cas illustre l'importance d'une anamnèse personnelle et familiale détaillée et l'aide diagnostique significative des nouvelles techniques de séquençage génétique.

Comment aborder la première ligne thérapeutique dans le carcinome rénal à cellules claires métastatique : de la surveillance active aux combinaisons à base d'immunothérapie

Ilektra Iakovidou, Grégoire Desimpel, Damien Hoolans, Marco Gizzi, Julien Van Damme, Bertrand Tombal, Emmanuel Seront

Louvain Med 2024 ; 143 (9-10) : 560-568

Le carcinome rénal à cellules claires (ccRCC) métastatique représente un challenge pour le clinicien. Bien que l'immunothérapie ait révolutionné la prise en charge des patients atteints de ccRCC, les réponses restent inconstantes et souvent temporaires, se soldant par une résistance thérapeutique. De nouvelles stratégies ont donc été développées, impliquant de nouvelles molécules au mode d'action innovant. Cette revue remet en lumière les mécanismes pathogéniques ainsi que l'avancée des stratégies thérapeutiques dans le ccRCC métastatique.

Quel regard sur la capsulite rétractile en 2024 ?

Lucile Breyne, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu, Gaëtan Opsomer

Louvain Med 2024 ; 143 (9-10) : 569-574

La capsulite rétractile, également connue sous le nom d'épaule gelée, est une pathologie fréquemment rencontrée en pratique courante, chez les patients se plaignant de l'épaule. Elle présente 3 phases distinctes entraînant de fortes douleurs dans un premier temps puis s'accompagne de raideur avec une impotence fonctionnelle et se termine par la récupération progressive. La définition de la capsulite reste avant tout clinique et l'examen clinique reste le seul moyen de diagnostic avec une perte de mobilité active et passive de l'épaule. Majoritairement idiopathique, des facteurs de risque tel que le diabète, les pathologies thyroïdiennes et l'immobilisation ont été cependant reconnus. Le traitement initial est majoritairement conservateur avec des antalgiques, des infiltrations et de la kinésithérapie selon la phase de la pathologie. La chirurgie reste l'exception et n'intervient surtout pas dans les phases initiales. Cette maladie réserve encore des mystères sur de nombreux points mais le but de cet article est d'informer le praticien de première ligne sur l'existence de cette pathologie afin de pouvoir apporter des réponses au patient dès le début de la prise en charge, de l'informer et d'enclencher les examens complémentaires et les premières approches thérapeutiques le plus tôt possible.

Prise en charge des mineurs présentant une « dysphorie de genre » : Remise en question du protocole médical appliqué par les cliniques de genre

Beryl Koener, Luc Vandecasteele, Caroline Eliacheff, Jacques Robert, Magali Pignard, Claudio Rubiliani, Patrick K. Hunter, Sophie F. Dechêne, Jean-Paul Leclercq, Jean-Pierre Lebrun, Céline Masson

Louvain Med 2024 ; 143 (9-10) : 575-585

Ces deux dernières décennies ont vu croître de manière exponentielle le nombre de jeunes auxquels a été posé un diagnostic de « dysphorie de genre ». Des cliniques spécialisées, à Gand, Liège, puis Anvers, les prennent en charge, appliquant une approche qualifiée d'« affirmative » du genre désiré, le *Dutch Protocol*, basée sur l'administration d'agonistes de la GnRH (« bloqueurs de puberté ») suivie d'hormones « croisées ».

Beaucoup de cliniciens ignorent le manque de fondements reposant sur des preuves (*evidence-based*) de ce protocole, les nombreux biais entretenus par la WPATH (*World Professional Association for Transgender Health*) qui le promeut, et le scandale qui

a éclaté dans divers pays à la suite de son utilisation abusive. Ceux-ci ont été mis en lumière par le NHS (*National Health Service*) au Royaume-Uni grâce à la *Cass Review*, et par le *Rapport sur la transidentité des mineurs* par le groupe des Républicains du Sénat, en France. Tous s'alignent, dont récemment la Société Européenne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (*ESCAP*), sur l'arrêt de l'utilisation du *Dutch Protocol* chez les mineurs dysphoriques de genre.

L'objectif du présent article est de retracer les grandes lignes de l'origine des bases de ce protocole, d'étayer à ce propos des dérives et biais ayant opéré mondialement, pour enfin faire état des recommandations actuelles.

Au-delà d'une maladie psychiatrique...

Marine Wanlin, Jean-Louis Mariage, Pierre-Arnaud Rogghe, Marie-Odile Bleuzé, Stéphane Dechambre, Laurent Truffaut

Louvain Med 2024 ; 143 (9-10) : 586-591

Dans les pays développés, la tuberculose méningée est une entité rare et de diagnostic difficile. Nous rapportons le cas d'une tuberculose méningée sévère avec une présentation psychiatrique au diagnostic retardé et difficile malgré les outils diagnostics modernes de biologie moléculaire. Le diagnostic se base sur une suspicion clinique qui doit être précoce, l'analyse du liquide céphalorachidien (lymphocytose hypoglycorachique) ainsi que sur l'imagerie (la résonance magnétique de préférence). Le diagnostic de certitude est posé par le résultat de la culture, mais la réponse est malheureusement tardive. L'examen direct et les techniques d'amplification d'acides nucléiques (PCR) sont souvent pris en défaut dans les sites extra respiratoires. L'intradermoréaction et le test IGRA peuvent être négatifs en cas de tuberculose active et/ou sévère. Le traitement consiste en une quadrithérapie standard en termes de molécule et de posologie, associée à une corticothérapie systématique quel que soit le degré de sévérité. Le pronostic reste très sévère de nos jours, avec de nombreuses séquelles neurologiques chez les survivants.

Le projet dynamique de soins : mieux vaut *prévenir* que... Entre projet de vie et soins palliatifs

Isabelle De Brauwer

Louvain Med 2024 ; 143 (9-10) : 592-595

Les soins palliatifs sont reconnus pour améliorer la qualité de vie et la satisfaction des bénéficiaires et de leurs proches, voire même l'utilisation des services de santé. Cependant, ils ne sont introduits que trop peu souvent et trop tardivement auprès des personnes souffrant de maladie(s) chronique(s) avancée(s) – et ce d'autant plus pour celles souffrant de maladies non cancéreuses. Une des principales raisons est la « paralysie pronostique » à laquelle font face les médecins. Les maladies chroniques évolutives ont en effet généralement des trajectoires peu prévisibles, rendant incertain le moment opportun pour introduire les discussions relatives à la fin de vie. Différents outils sont mis à disposition des médecins généralistes afin de repérer les patients et les patientes qui bénéficieraient d'une approche palliative, d'initier de telles discussions et d'évaluer de potentiels besoins non couverts. D'autres outils existent aussi pour guider les conversations à haut potentiel émotionnel auxquels les médecins devraient ajouter des formations à la communication, afin d'acquérir les compétences pour mener ces discussions complexes.

Nouveautés en contraception

Pascale Jadoul^{1,3}, Frédérique Dessy², Jean Squifflet^{1,3}, Mathieu Luyckx^{1,3}, Amandine Gerday^{1,3}, Charlotte Maillard^{1,3}

Louvain Med 2024 ; 143 (9-10) : 596-601

Le médecin a un rôle important dans le choix d'une contraception et dans l'accompagnement de ses patients qui sont de plus en plus influencés par les médias et les réseaux sociaux. Il doit donc rester au courant des nouveautés dans ce domaine.

Cet article revoit les nouveautés en contraception féminine et masculine ces cinq dernières années et de façon limitée, les perspectives d'avenir.

La pilule progestative à base de Drospirénone et la pilule oestro-progestative à base d'Estérol sont les principales nouveautés en contraception féminine.

En contraception masculine de multiples recherches sont en cours depuis de nombreuses années sans nouveautés sur le marché. La contraception thermique n'est pas reconnue mais cependant pratiquée de plus en plus fréquemment.

Les maladies rénales kystiques : au-delà de la polykystose rénale autosomique dominante

Catherine Verhellen¹, Valentine Gillion^{1,2}, Elliott Van Regemorter^{1,2}, Sandy Van Nieuwenhove^{2,3}, Karin Dahan⁴, Nathalie Demoulin^{1,2}

Cystic kidney diseases: beyond autosomal dominant polycystic kidney disease

In this article, we discuss the differential diagnosis of cystic kidney diseases based on a case of oro-facio-digital syndrome type 1. Establishing the correct diagnosis requires a multidisciplinary approach that includes clinical, radiologic, and genetic evaluations to better understand the prognosis, renal and extra-renal management, and specific genetic implications of each disease. Our case illustrates the importance of a detailed personal and family history taking and the significant diagnostic input provided by new genetic sequencing techniques.

KEYWORDS

OFD1, ADPKD, inherited kidney disease, ciliopathy

Nous proposons dans cet article une aide au diagnostic différentiel des polykystoses/plurikystoses, à partir d'un cas de syndrome oro-facio-digital de type 1. La pose du diagnostic nécessite une approche multidisciplinaire clinique, radiologique et génétique afin de pouvoir appréhender au mieux le pronostic, la prise en charge rénale et extra-rénale et les implications génétiques spécifiques de chaque maladie. Notre cas illustre l'importance d'une anamnèse personnelle et familiale détaillée et l'aide diagnostique significative des nouvelles techniques de séquençage génétique.

CAS CLINIQUE

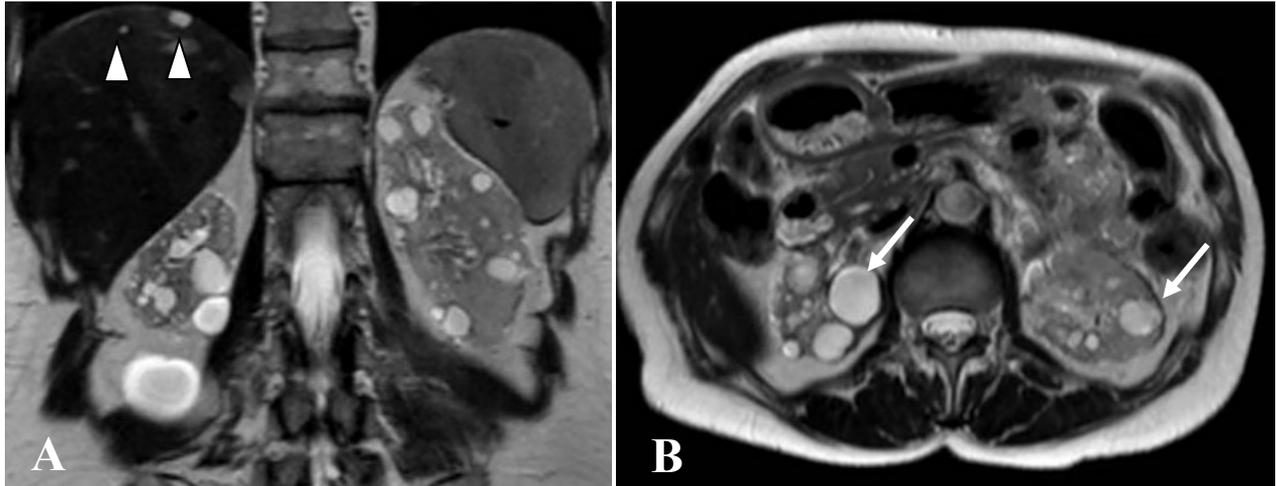
Nous rapportons le cas d'une patiente de 64 ans qui s'est présentée en consultation de néphrologie en 2013 pour l'évaluation d'une maladie rénale chronique associée à une hypertension artérielle. Le bilan a révélé une créatinine sérique à 2 mg/dl, soit un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à 27 ml/min/1,73 m², un rapport protéinurie/créatininurie à 340 mg/g (N < 150 mg/g) et l'absence d'hématurie. L'échographie abdominale a montré des reins de 105 et 115 mm de longueur et la présence de multiples kystes rénaux bilatéraux. L'IRM a ensuite confirmé la présence d'innombrables kystes rénaux bilatéraux associés à quelques kystes biliaires centimétriques (Figure 1). Les volumes des reins droit et gauche étaient mesurés à 115 ml et 148 ml respectivement, soit normaux.

À l'anamnèse, il n'y avait pas d'antécédent familial de polykystose rénale ou de maladie rénale chronique. La fille cadette de la patiente avait été opérée d'une fente

labiale, était appareillée pour une surdité neurosensorielle et présentait un retard de développement psychomoteur, survenu dans le décours d'une infection congénitale à CMV. À l'âge de 22 ans, elle avait une fonction rénale normale, et l'échographie révélait trois kystes rénaux corticaux à gauche. La fille aînée de la patiente présentait une fonction rénale normale et l'absence de kystes rénaux à l'échographie à l'âge de 29 ans.

Une analyse génétique a été réalisée pour la première fois chez la patiente en 2014. Le séquençage Sanger et l'analyse MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) des gènes *PKD1*, *PKD2*, *HNF1B* et *UMOD* n'a pas révélé de variant causal. En 2022, une nouvelle analyse génétique à base d'un panel de gènes impliqués dans les ciliopathies a révélé un variant causal c.935+5_935+8del du gène *OFD1*. Ce variant entraîne une altération de l'épissage de la protéine. Une anamnèse complémentaire de

FIGURE 1.



Les séquences coronales et axiales T2 TSE (4 mm) démontrent la présence d'innombrables kystes rénaux bilatéraux (flèche) en hypersignal T2 sans néphromégalie et de quelques kystes biliaires (tête de flèche).

notre patiente a révélé des antécédents personnels de correction chirurgicale d'une fente palatine et d'une grossesse avec mort in utero à 5 mois d'un fœtus masculin, dans le contexte de malformations multiples (cardiaque et rénale avec présence de polydactylie). La patiente a atteint le stade d'insuffisance rénale terminale à l'âge de 64 ans et débuté la dialyse péritonéale.

DISCUSSION

Le syndrome oro-facio-digital de type I (OFD1) est une maladie héréditaire transmise par le chromosome X. Sa prévalence est de 1/50000 à 1/250000. Le syndrome OFD1 se présente de manière sporadique (sans histoire familiale) dans 75% des cas et est responsable d'une mortalité prénatale chez les fœtus masculins, comme dans le cas rapporté (1). Les manifestations cliniques de l'OFD1 sont orales (langue lobulée, nodules linguaux, fente palatine, anomalies dentaires), faciales (hypertélorisme, arête nasale élargie, hypoplasie des ailes du nez, micrognathie) et digitales (brachydactylie, syndactylie, clinodactylie et polydactylie) (1). En outre, 40% des patients peuvent présenter des malformations du système nerveux central et une déficience intellectuelle légère à modérée. Des reins plurikystiques sont décrits dans 50% des cas, non retrouvés dans l'enfance et plus fréquemment associés à des variants affectant l'épissage d'*OFD1* comme celui observé chez la patiente (2,3). Dans une étude rétrospective portant sur 36 patients, 82% des patients OFD1 avec polykystose rénale ont évolué vers une maladie rénale chronique terminale à un âge médian de 36 ans (4). Les patients avec syndrome OFD1 bénéficient similairement des techniques de suppléance rénale, dont la greffe de rein, en comparaison aux patients avec d'autres néphropathies initiales (5).

Le syndrome OFD1 fait partie de la grande famille des ciliopathies, maladies génétiques ayant en commun un dysfonctionnement des cils primaires. Ceux-ci sont des organites cellulaires spécialisés agissant comme antenne à la surface de nombreuses cellules de l'organisme (6). Plus de 35 ciliopathies sont connues. Les ciliopathies présentent des phénotypes similaires dont maladie rénale kystique, malformations cérébrales, fibrose hépatique, anomalies rétiniennes et du squelette. Le lien physiopathologique entre les mutations des protéines du cil primaire, le défaut de structure et de fonction du cil et la formation et croissance de kystes à partir de l'épithélium tubulaire rénal est encore mal compris (6).

Le diagnostic différentiel des plurikystoses comporte d'autres ciliopathies ainsi que d'autres maladies acquises et héréditaires (Tableau). Avant de détailler succinctement les maladies kystiques héréditaires, nous rappelons la présence fréquente de kystes rénaux simples dans la population générale. Plus de la moitié des personnes âgées de >50 ans ont au moins un kyste rénal. De même, les kystes rénaux acquis sont plus fréquents chez les patients porteurs d'une maladie rénale chronique avancée, en particulier les patients dialysés (7) (Tableau). La classification de Bosniak est utilisée pour stratifier le risque de malignité des kystes rénaux. Cette classification est basée sur les caractéristiques d'imagerie des kystes rénaux (aspect des parois, contenu et densité du kyste, présence de septa, calcifications), principalement obtenues sur base de la tomodensitométrie (8).

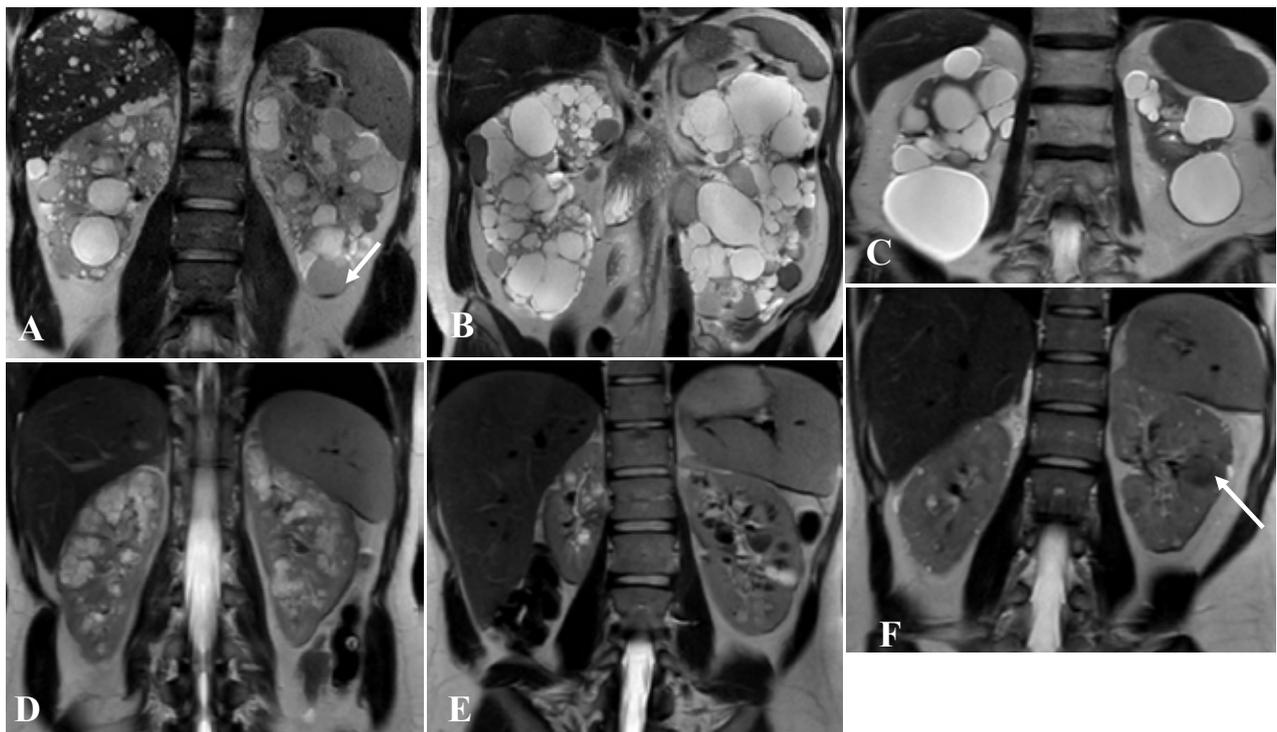
Parmi les maladies kystiques héréditaires, la polykystose rénale autosomique dominante (PRAD ou ADPKD en anglais), autre ciliopathie, est la plus fréquente, avec une prévalence d'environ 1/1000-1/2500. La PRAD est caracté-

risée par la formation et la croissance continue de kystes rénaux, entraînant une augmentation de la taille des reins parallèlement à une réduction du DFGe (9,10) (Tableau, Figure 2). La kystose rénale est de taille variable. L'hypertension est souvent précoce et la plupart des patients présentent des kystes hépatiques, le plus souvent asymptomatiques. Les anévrysmes cérébraux sont présents chez 4-10% des patients, notamment en cas d'histoire familiale d'anévrysmes ou d'hémorragie cérébrale (9,10). Une histoire familiale de PRAD est retrouvée dans 85-90% des cas. Bien que les variants pathogènes dans les gènes *PKD1* et *PKD2* soient associés à >90% des cas de PRAD, d'autres gènes causaux ont récemment été décrits (dont les gènes *GANAB*, *DNAJB11*, *IFT140*, *ALG5*, *ALG8*, *ALG9* et *NEK8*) (11-14). Les gènes *PKD1* et *PKD2* codent pour la polycystine 1 et la polycystine 2 respectivement, deux protéines qui forment un complexe présent au niveau du cil primaire des cellules tubulaires rénales (6) (Figure 2). Il faut noter que la PRAD liée aux gènes non-*PKD1-2* est souvent caractérisée par une kystose rénale moins développée, une kystose hépatique variable et une réduction moins rapide du DFGe.

Le diagnostic de PRAD se fait sur base de l'histoire familiale et du nombre de kystes rénaux à l'échographie et/ou à l'IRM en fonction de l'âge (15). Un test génétique peut aussi confirmer la présence du variant causal connu chez un autre membre de la famille atteint de PRAD ou détecter le variant causal chez le propositus. La moitié des patients avec PRAD arriveront au stade de la maladie rénale chronique terminale à l'âge de 60 ans (9). Le Tolvaptan (Jinarc®), un antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine au niveau des cellules tubulaires rénales, est remboursé en Belgique depuis 2016 pour le traitement des patients porteurs d'une PRAD à risque de progression rapide (16).

Les autres ciliopathies associées à une plurikystose rénale sont la polykystose rénale autosomique récessive et les néphronophthises. Bien que se manifestant généralement dans l'enfance, la polykystose rénale autosomique récessive peut parfois se présenter à l'âge adulte. Les variants pathogènes du gène *PKHD1* sont responsables de la majorité des cas. La fibrocystine, codée par ce gène, se trouve au niveau des tubules distaux des reins et des canaux

FIGURE 2.



Images par résonance magnétique avec des séquences coronales T2 TSE :

- A. Homme de 35 ans avec PRAD (variant du gène *PKD1*), présence d'une polykystose hépato-rénale floride dont certains kystes rénaux présentent un niveau liquide-liquide (flèche) traduisant un sédiment hémattique/protéique.
- B. Homme de 51 ans avec PRAD (variant du gène *PKD1*) et volumineux reins (1841 ml à droite et 2077 ml à gauche).
- C. Homme de 79 ans avec PRAD d'évolution lente et gros kystes rénaux sur variant d'*IFT140*.
- D. Femme de 23 ans avec polykystose autosomique récessive (2 variants du gène *PKHD1*) et innombrables microkystes rénaux (volume rénaux 215 et 208 ml).
- E. Femme de 24 ans avec délétion de *TCF2/HNF1β*, kystose modérée rénale, asymétrie rénale (atrophie rénale droite).
- F. Femme de 20 ans avec sclérose tubéreuse de Bourneville (variant *TSC2*) ; kystes et angiomyolipomes rénaux avec contenu faible en graisse, se traduisant par des formations en discret hyposignal T2 (flèche).

TABLEAU 2. INCIDENCE DE WBKIT DANS DIFFÉRENTES ÉTUDES

Maladie	Gènes impliqués	Mode de transmission	Prévalence	Néphromégalie	Risque d'insuffisance rénale terminale	Caractéristiques cliniques potentiellement associées
Kystose acquise						
Kystes rénaux simples	/	/	Fréquente	Absente	/	Croissance lente des kystes
Maladie kystique acquise	/	/	Fréquente chez patients dialysés	Absente	/	Microkystes multiples, involution des reins, risque de dégénérescence néoplasique
Plurikystose héréditaire : ciliopathie						
Polykystose rénale autosomique dominante	PKD1, PKD2 IFT140, DNAJB11, GANAB, ALG5, ALG8, ALG9, NEK8	AD	1/1000 - 1/2500	Présente; le volume rénal total est associé au risque de progression de MRC dans les formes liées à PKD1 et PKD2	Age moyen d'arrivée en IRT de 58 ans (PKD1) et 69 ans (PKD2)	PRAD typique (PKD1 et PKD2) : innombrable kystes bilatéraux, néphromégalie, hypertension, kystes hépatiques multiples, présence possible d'anévrismes cérébraux. La PRAD associée aux variants de PKD1 a un phénotype rénal généralement plus sévère que celle liée aux variants de PKD2 et des autres gènes. Les atteintes extra-rénales sont variables dans la PRAD associée aux gènes non-PKD1 et -PKD2
Polykystose rénale autosomique récessive	PKHD1 DZIP1L	AR	1/20 000	Présente	Variable; 50% à 20 ans	Microkystes rénaux bilatéraux, fibrose hépatique congénitale, maladie de Caroli
Néphronophtose	NPH1-20, autres gènes	AR	1/50 000 - 1/100 000	Absente	IRT avant 35 ans	Kystes cortico-médullaires, incapacité de concentration urinaire, rétinite pigmentaire, hypoplasie du vermis cérébelleux, fibrose hépatique, anomalies ostéo-articulaires
Syndrome oro-facio-digital de type 1	OFD1	Liée à l'X	1/50 000 - 1/250 000	Absente	Variable	Reins plurikystiques (50%). Anomalies du système nerveux central. Anomalies orales, faciales et digitales.
Plurikystoses héréditaires : autres						
Maladie tubulo-interstitielle autosomique dominante	UMOD, MUC1, TCF2/HNF1β REN SEC61A1	AD	Inconnue	Absente	Age moyen d'IRT de 46 ans	MRC de progression lente; reins de taille petite à normale; présence inconstante de kystes rénaux; association avec goutte précoce si variants du gène UMOD et avec diabète de type MODY, hyperuricémie, hypomagnésémie, perturbation de l'enzymologie hépatique, anomalies structurales rénales (agénésie rénale, reflux vésico-urétéral) et malformations génitales si variants du gène TCF2/HNF1β
Scière tubéreuse de Bourneville	TSC1, TSC2	AD	1/10 000	Variable	Rare (1%)	Hamartomes cutanés, rénaux, pulmonaires, du système nerveux central et osseux. Angiomyolipomes, kystes rénaux et moins fréquemment carcinomes rénaux.
Maladie de Von Hippel-Lindau	VHL	AD	1/50 000	Absente	Rare	Hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, phéochromocytome, kystes pancréatiques, kystes rénaux, carcinome rénal

MRC, Maladie rénale chronique; PRAD, polykystose rénale autosomique dominante; IRT, insuffisance rénale terminale; AD, autosomique dominant; AR, autosomique récessive

biliaires du foie. La polykystose rénale autosomique récessive est fréquemment associée à une fibrose hépatique congénitale et des microkystes rénaux (17).

Les néphronophyses sont transmises de manière autosomique récessive et sont associées à des gènes encodant différentes protéines du cil primaire. Elles sont caractérisées par la présence de kystes cortico-médullaires sans majoration du volume rénal et des manifestations extra-rénales telles qu'une rétinite pigmentaire et une fibrose hépatique. Plus de 25 gènes causaux sont connus dont le gène *NPHP1* qui est le plus fréquemment impliqué (6,18).

En dehors des ciliopathies, d'autres maladies héréditaires sont associées à la plurikystose rénale. Les néphropathies tubulo-interstitielles autosomiques dominantes (autosomal dominant tubulo-interstitial kidney disease, ADTKD) peuvent entraîner une kystose rénale peu importante, sans néphromégalie. Ces maladies sont associées à des variants pathogènes dans différents gènes, dont *MUC1*, *UMOD* et *TCF2/HNF1B* (19).

La sclérose tubéreuse de Bourneville, de transmission autosomique dominante, est caractérisée par la présence d'hamartomes multiples systémiques notamment au niveau cutané, rénal, pulmonaire, du système nerveux central et osseux. Les manifestations rénales comportent les kystes, les angiomyolipomes et les carcinomes (20). Des variants pathogènes dans les gènes *TSC1-2* sont responsables du phénotype de sclérose tubéreuse de Bourneville. Il existe une entité rare de syndrome des gènes contigus *TSC2/PKD1* résultant de la délétion des 2 gènes cités et entraînant un phénotype hybride entre la sclérose tubéreuse et la PRAD.

La maladie de Von Hippel Lindau est une autre maladie rare prédisposant au développement de tumeurs bénignes et malignes, due à des variants pathogènes de *VHL*. Elle est caractérisée par la présence d'hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, de phéochromocytomes, de kystes pancréatiques et de kystes et carcinomes rénaux (21).

Les progrès constants dans le domaine des méthodes de séquençage à haut débit et la baisse des coûts associés ont

amélioré le rendement diagnostique et ont facilité l'accessibilité à ces tests génétiques dans la pratique clinique. Les critères motivant une analyse génétique devant une plurikystose incluent la présence d'une histoire familiale de néphropathie et/ou maladie rénale kystique, une kystose importante, une néphromégalie et la présence d'atteinte(s) extra-rénale(s) suggestive(s) d'une maladie héréditaire. Le recours à une analyse de panel de gènes (comportant un grand nombre de gènes potentiellement impliqués dans la kystose rénale dont *PKD1*, *PKD2* et les autres gènes repris dans Tableau) ou un séquençage de l'exome peut être très utile à titre diagnostique et pronostique. Le résultat génétique peut servir au conseil génétique (notamment risque de transmission aux enfants et possibilité de recours au diagnostic préimplantatoire), à identifier les maladies kystiques pour lesquelles un traitement spécifique est disponible (tolvaptan dans la PRAD, everolimus dans la sclérose tubéreuse de Bourneville) et à chercher les manifestations extra-rénales potentiellement associées (22) (Tableau).

Il est aussi intéressant de noter que l'anamnèse complémentaire chez notre patiente a permis de mettre en évidence des caractéristiques associées à sa maladie génétique (correction d'une fente palatine et mort in utero d'un fœtus masculin). Ceci est un phénotypage inversé, qui consiste à caractériser les phénotypes associés après avoir identifié le variant génétique causal. Cette approche est utilisée en génétique et recherche biomédicale pour étudier les maladies génétiques rares ou complexes.

CONCLUSIONS

Le diagnostic différentiel de la polykystose rénale comporte plusieurs maladies rénales génétiques dont les ciliopathies. La pose du diagnostic nécessite une approche multidisciplinaire clinique, radiologique et génétique afin de pouvoir appréhender au mieux le pronostic, la prise en charge rénale et extra-rénale et les implications génétiques spécifiques de chaque maladie. Notre cas illustre l'importance d'une anamnèse personnelle et familiale détaillée et l'aide diagnostique significative des nouvelles techniques de séquençage génétique.

RÉFÉRENCES

1. Gurrieri F, Franco B, Toriello H, Neri G. Oral-Facial-Digital Syndromes: Review and Diagnostic Guidelines. *Am J Med Genet.* 2007;143A(24):3314-3323. doi:10.1002/ajmg.a.32019.
2. Thauvin-Robinet C, Cossée M, Cormier-Daire V, Van Maldergem L, Toutain A, Alembik Y, et al. Clinical, molecular, and genotype-phenotype correlation studies from 25 cases of oral-facial-digital syndrome type 1: a French and Belgian collaborative study. *J Med Genet.* 2006;43(1):54-61. doi: 10.1136/jmg.2004.027672.
3. Brunella F, Thauvin-Robinet C. Update on oral-facial-digital syndromes (OFDS). *Cilia* 2016;5 :12. doi :10.1186/s13630-016-0034-4.
4. Saal S, Faivre L, Aral B, Gigot N, Toutain A, Van Maldergem L, et al. Renal insufficiency, a frequent complication with age in oral-facial-digital syndrome type I. *Clin Genet.* 2010;77(3):258-65. Doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01290.x.
5. Halleux D, Dahan K, Thauvin-Robinet C, Aral B, Pouteil-Noble C, Devuyt O, et al. Outcome of kidney transplantation in type

- I oral-facial-digital syndrome. *Transpl Int.* 2011; 24(6):e48-50. Doi:10.1111/j.1432-ée77.2010.01208.x.
6. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):410-419. doi:10.1053/j.ajkd.2020.08.012.
 7. Eknoyan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):1874-1876. doi:10.1681/ASN.2008040441.
 8. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology.* 2019;292(2):475-488. Doi:10.1148/radiol.2019182646.
 9. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):792-810. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.037.
 10. Cornec-Le-Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2019; 393: 919-935. doi:10.1016/S0140-6736(18)32782-X.
 11. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):13-23. doi:10.1681/ASN.2017050483.
 12. Lanktree MB, Haghighi A, di Bari I, Song X, Pei Y. Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(5):790-799. doi:10.2215/CJN.02320220.
 13. Senum SR, Li YSM, Benson KA, Joli H, Olinger E, Lavu S, et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet.* 2022;109(1):136-156. doi:10.1016/j.ajhg.2021.11.016.
 14. Claus LR, Chen C, Stallworth J, Turner JL, Slaats GG, Hawks AL, et al. Certain heterozygous variants in the kinase domain of the serine/threonine kinase NEK8 can cause an autosomal dominant form of polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2023;104(5):995-1007. doi:10.1016/j.kint.2023.07.021.
 15. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(3):746-753. doi:10.1681/ASN.2014030296.
 16. Demoulin N, Ho A, Godefroid N, Clerckx C, Annet L, Pirson Y, et al. Polykystose rénale autosomique dominante – enfin un traitement freinant sa progression! *Louvain Med.* 2017;136(2):103-109.
 17. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):50. doi:10.1038/s41572-018-0047-y.
 18. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(11):904-911. doi:10.1111/nep.13393
 19. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial disease: diagnosis, classification, and management – A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015;88(4):676-83. doi:10.1038/ki.2015.28.
 20. Mekahli D, Muller RU, Marlais M, Wlodkowski T, Haberle S, Lopez de Argumedo, et al. Clinical practice recommendations for kidney involvement in tuberous sclerosis complex: a consensus statement by the ERKNet Working Group for Autosomal Dominant Structural Kidney Disorders and the ERA Genes & Kidney Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(6):402-420. Doi.10.1038/s41581-024-00818-0.
 21. Binderup MLM, Smerdel M, Borgwadt L, Nielsen SSB, Madsen MG, Moller HU, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet.* 2022;65(8):104538. doi.org/10.1016/j.egmg.2022.104538.
 22. Kottgen A, Cornec-Le Gall E, Halbritter J, Kiryluk K, Mallette AJ, Parekh RS, et al. Genetics in chronic kidney: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2022;101(6):1126-1141. Doi.org/10.1016/j.kint.2022.03/019.

AFFILIATIONS

1. Néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, B-1200 Bruxelles, Belgique
2. Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, B-1200 Bruxelles, Belgique
3. Département de Radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique
4. Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et de Génétique, Gosselies, Belgique

CORRESPONDANCE

Dre Catherine Verhellen
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Néphrologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles

Comment aborder la première ligne thérapeutique dans le carcinome rénal à cellules claires métastatique : de la surveillance active aux combinaisons à base d'immunothérapie

Ilektra Iakovidou¹, Grégoire Desimpel¹, Damien Hoolans¹, Marco Gizzi², Julien Van Damme³, Bertrand Tombal³, Emmanuel Seront¹

First-line treatment in metastatic clear cell renal cell carcinoma: from active surveillance to immunotherapy-based combinations

Metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is a major challenge for clinicians. Although immunotherapy has revolutionized the management of patients with ccRCC, responses remain inconsistent and often transient, ultimately leading to therapeutic resistance. As a result, new strategies have been developed involving novel molecules with innovative mechanisms of action. This review sheds light on the pathogenic mechanisms and the advances in therapeutic strategies for metastatic ccRCC.

KEYWORDS

Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Hypoxia-inducible Factor, tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, therapeutic associations

Le carcinome rénal à cellules claires (ccRCC) métastatique représente un challenge pour le clinicien. Bien que l'immunothérapie ait révolutionné la prise en charge des patients atteints de ccRCC, les réponses restent inconstantes et souvent temporaires, se soldant par une résistance thérapeutique. De nouvelles stratégies ont donc été développées, impliquant de nouvelles molécules au mode d'action innovant. Cette revue remet en lumière les mécanismes pathogéniques ainsi que l'avancée des stratégies thérapeutiques dans le ccRCC métastatique.

What is already known about the topic?

Many improvements have been achieved in metastatic renal cell carcinoma.

Que savons-nous à ce propos ?

De nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés dans le cancer du rein métastatique.

What does this article bring up for us?

It sheds light on how to optimally select the right strategy for systemic therapy.

Que nous apporte cet article ?

Un éclaircissement sur la meilleure façon de choisir la stratégie thérapeutique.

INTRODUCTION

Le cancer du rein ou carcinome rénal (*Renal Carcinoma Cell*, RCC) est le 6ème cancer le plus fréquent chez l'adulte; il touche plus fréquemment les hommes et son incidence augmente avec l'âge (pic d'incidence entre 60 et 70 ans) (1). Le RCC prend naissance dans le cortex rénal et ne doit pas être confondu avec le carcinome urothélial du rein qui se développe dans l'épithélium urothélial tapissant les cavités pyélocalicielles. Les RCCs se divisent en deux groupes : les RCC à cellules claires (ccRCC), qui représentent 75 à 80% des cas, et les RCC non à cellules claires (nccRCC), un groupe hétérogène qui inclut les RCC papillaires (15%), chromophobes (5%), à translocation TFE3 ou TFEB, déficients en fumarate hydratase, et d'autres sous-types rares mais très agressifs tels que le carcinome des tubes collecteurs (Tumeur de Bellini) et le carcinome médullaire rénal.

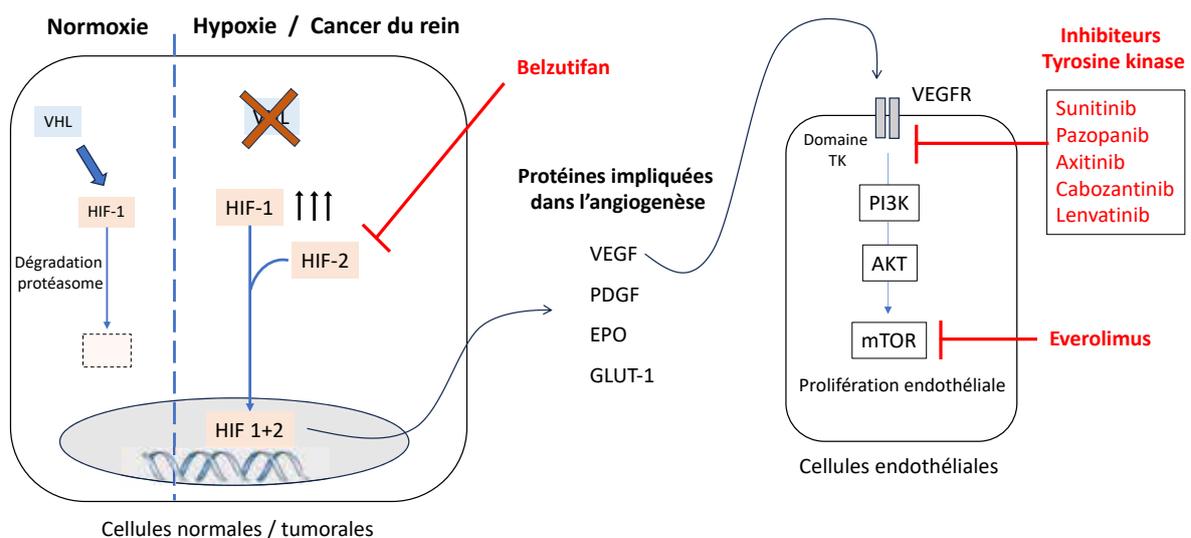
Le diagnostic du RCC se fait souvent au stade localisé, permettant un traitement radical à visée curative, tel que la néphrectomie (partielle ou radicale), la radiofréquence ou cryo-ablation dans les tumeurs de petite taille, ainsi que la radiothérapie stéréotaxique (SABR) qui peut être envisagée dans certaines situations. Cependant, en fonction du stade et de l'histologie, 20% à 30% de ces patients développent par la suite des métastases et environ 25% des patients ont un RCC d'emblée métastatique, avec un pourcentage de survie ne dépassant pas les 15% à 5 ans. Cette revue remet en lumière les mécanismes pathogéniques ainsi que les stratégies thérapeutiques dans le ccRCC métastatique.

PATHOGENÈSE DU RCC À CELLULES CLAIRES

Le ccRCC possède un potentiel métastatique important, les métastases se propageant principalement par voie hématogène et atteignant n'importe quel organe (2). Cette agressivité est en partie associée à une angiogenèse excessive secondaire à la perte du gène *Von Hippel Lindau* (VHL), encodant la protéine VHL. En normoxie, la protéine VHL induit la dégradation du facteur de transcription Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) par le protéasome. Par contre, en hypoxie, l'inactivation de VHL permet à HIF-1 de s'associer avec la sous-unité HIF-2; ce complexe HIF1+2 migre vers le noyau où il active la transcription de nombreux gènes impliqués dans l'angiogenèse, tels que le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), ainsi que dans la prolifération et la survie cellulaire. La perte du gène VHL, situé sur le chromosome 3p, est aujourd'hui considérée comme un mécanisme « driver » dans le développement du ccRCC. De plus, une expression élevée de HIF et de VEGF est associée à un phénotype plus agressif (stade avancé, grade élevé, nécrose, invasion vasculaire) et à un pronostic défavorable (3).

Le facteur de croissance VEGF en se liant à son récepteur VEGFR présent sur les cellules endothéliales et tumorales stimule, via une activité tyrosine kinase, l'activation de la voie PI3K-AKT-mTOR impliquée dans la prolifération cellulaire (**Figure 1**). Les premiers inhibiteurs tyrosine kinase (TKI) (sunitinib, pazopanib et sorafenib) ciblant VEGFR ont été initialement utilisés en monothérapie dans le ccRCC métastatique; cependant, leur efficacité restait inconstante, avec un taux de réponse objectif (TRO) inférieur à 30% et une

FIGURE 1.



Le facteur de transcription HIF joue un rôle crucial dans le développement du ccRCC. En cas de perte du gène VHL, HIF va stimuler le processus d'angiogenèse, caractéristique du ccRCC. Les inhibiteurs tyrosine kinase (TKI) bloquent ce processus d'angiogenèse.

HIF = Hypoxia-inducible factor; VEGF (R) = vascular endothelial growth factor (receptor); PDGF(R) = platelet derived growth factor; EPO = erythropoietin; GLUT-1 = Glucose transporter 1; PI3K = phosphoinositol 3 kinase; AKT = Protein kinase B; mTOR = mammalian target of rapamycin; Domaine TK = domaine tyrosine kinase

survie sans progression (SSP) de moins d'un an. Des TKIs anti-angiogéniques de nouvelle génération (axitinib, cabozantinib et lenvatinib) ont donc été développés, permettant non seulement de cibler le VEGFR mais également d'autres récepteurs tyrosine kinase tels que c-MET, KIT, RET, AXL ... Tous ces molécules orales ont permis d'ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques (4).

Le score IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) prédit le pronostic des

patients traités par TKI. Sur base de six facteurs de risque (FR) clinico-biologiques (statut de performance de Karnofsky <80%, anémie, neutrophilie, thrombocytose, hypercalcémie et intervalle de moins d'un an entre le diagnostic et le traitement systémique), les patients sont classés dans le groupe à risque favorable (0 FR), risque intermédiaire (1-2 FR) et risque défavorable (3-6 FR), avec un pourcentage de survie à 18 mois sous TKI de 84%, 64% et 28% respectivement. Ce score IMDC garde sa valeur pronostic à l'ère de l'immunothérapie (**Tableau 1**).

TABEAU 1. SCORE IMDC

Score IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium)			
Karnofsky performance status		< 80%	
Intervalle de temps entre le diagnostic et l'initiation du traitement systémique		< 12 mois	
Hémoglobine		< valeurs normales	
Neutrophiles		> Valeurs normales	
Plaquettes		> Valeurs normales	
Calcium corrigé		> 10 mg.dl (2.4 mmol/L)	
↓			
Risque en fonction du score	Score	Survie à 18 mois à l'ère des TKIs	Survie à 18 mois à l'ère des associations
Risque favorable	0	84%	90-93%
Risque intermédiaire	1-2	64%	78-83%
Risque défavorable	3-6	28%	50-74%

TKI = inhibiteur des tyrosines kinases; ICI = inhibiteur des checkpoints immunitaires.

Le Score IMDC résulte de l'addition de chaque item (chacun équivalant à 1 point). Ce score se traduit ensuite en un pronostic reflété par le pourcentage de survie à 18 mois à l'ère des TKIs (avant 2018) ou à l'ère des associations thérapeutiques modernes ICI + ICI ou ICI + TKI (depuis 2018).

QUELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE EN PREMIÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE?

LA SURVEILLANCE ACTIVE

Certains ccRCC métastatiques présentent une évolution lente de la maladie, justifiant initialement une surveillance active. Cette évolution lente est particulièrement marquée en présence de métastases glandulaires (thyroïdiennes, pancréatiques, surrenaliennes) isolées ou associées à d'autres métastases (5). Une étude prospective sur 48 patients atteints de RCC métastatique asymptomatique a montré que la durée médiane de surveillance avant l'initiation d'un traitement atteignait 14.9 mois (allant de 10.6 à 25 mois). Un nombre plus élevé de FR IMDC et de sites métastatiques étaient associés à une durée de surveillance plus courte. Une surveillance active peut donc convenir aux patients de risque IMDC favorable, avec un

faible volume tumoral (6). Ceci à l'avantage de retarder l'initiation d'un traitement et donc la survenue d'effets secondaires.

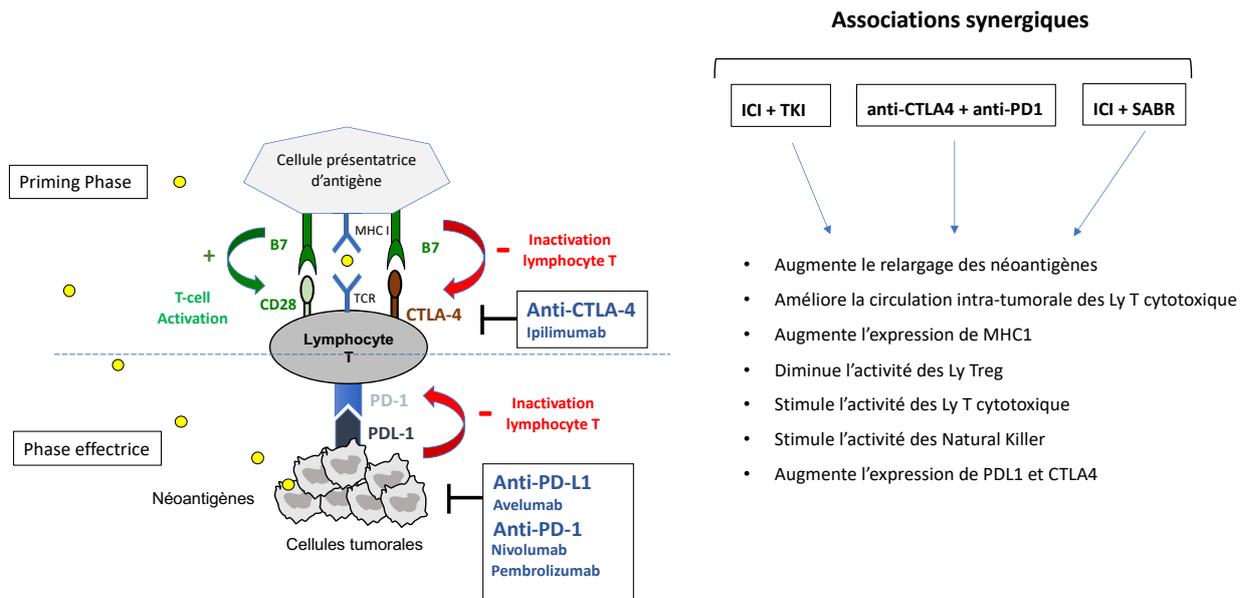
TRAITEMENT SYSTÉMIQUE : VERS LES ASSOCIATIONS À BASE D'IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie permet de réactiver un système immunitaire qui s'est avéré peu efficace pour reconnaître et détruire des cellules tumorales. Après avoir reconnu via le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH -I) les néoantigènes tumoraux libérés par les cellules tumorales, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) vont induire l'activation des lymphocytes T au niveau ganglionnaire (priming phase). Ces lymphocytes T activés vont ensuite être capables d'infiltrer la tumeur et déclencher une réaction immunitaire tumoricide. Les cellules tumorales peuvent échapper à cette reconnaissance immunitaire,

notamment en facilitant l'expression de checkpoints immunitaires, présents sur les cellules tumorales (PDL1) et lymphocytaires (CTLA4 et PD1). Ces checkpoints immunitaires induisent un signal inhibant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, permettant alors l'échappement immunitaire. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICIs) sont des anticorps monoclonaux qui ciblent ces checkpoints immunitaires, perturbant ainsi les

signaux inhibiteurs et réactivant le système immunitaire (**Figure 2**). Le nivolumab et le pembrolizumab ciblent PD1, l'avelumab cible PDL1 et l'ipilimumab cible CTLA4 (7). Le nivolumab a montré une efficacité en monothérapie après échec d'un traitement par TKI avec un TRO de 25% et une survie globale (SG) médiane de 25 mois (8). Différentes stratégies ont été développées afin d'améliorer l'efficacité des ICIs.

FIGURE 2.



Mécanisme immuno-régulateur via PD1, PDL1 et CTLA4. Association synergique pouvant augmenter l'efficacité de l'immunothérapie. ICI = inhibiteur des checkpoints immunitaires; TKI = inhibiteur tyrosine kinase; MHC1 = Major Histocompatibility Complex; PD(L)1 = Programmed Death (Ligand) 1; SABR = stereoblast radiotherapy (radiothérapie stéréotaxique); Treg = Lymphocytes T Régulateur; CTLA4 = Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4

Association de deux inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Associer l'ipilimumab et le nivolumab permet, en inhibant deux checkpoints immunitaires différents, d'augmenter de façon synergique la réponse immunitaire (Figure 2).

L'étude clinique de phase III CHECKMATE-214 a comparé l'efficacité de l'association ipilimumab plus nivolumab (I+N) par rapport au sunitinib chez des patients atteints d'un ccRCC métastatique en première ligne (n=1,096). L'objectif primaire de cette étude étaient l'efficacité de I+N dans le groupe de patients à risque IMDC intermédiaire/défavorable. L'association I+N a montré une augmentation par rapport au sunitinib, du TRO (47% dont 9% de réponse complète (RC) vs 27% dont 1% de RC, respectivement), de la SSP médiane (11.6 vs 8.4 mois, respectivement) et la SG médiane (46.7 vs 26.0 mois, respectivement). Par contre,

dans le groupe à risque favorable, l'efficacité de I+N était inférieure au sunitinib en terme de TRO (29% vs 52%, respectivement) et en terme de SSP (12.4 vs 28.9 mois, respectivement). A noter cependant que dans ce groupe favorable, l'I+N était associée à une amélioration non significative de la SG par rapport au sunitinib (médiane de 77.9 vs 66.7 mois, respectivement; HR 0.82, CI 0.6-1.3) et à un taux de RC complète plus important (13 vs 6%). Comme attendu avec l'immunothérapie, la durée de réponse était supérieure avec I+N par rapport au sunitinib, quelque que soit le groupe IMDC, y compris dans le groupe favorable (9). Pratiquement, l'ipilimumab (1 mg/kg IV) est associé au nivolumab (3 mg/kg IV) toutes les 3 semaines à raison de 4 cures et est ensuite relayé par du nivolumab toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à progression. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais un arrêt du nivolumab peut être discuté en cas de toxicité ou en cas de RC soutenue après 12 à 24 mois de traitement.

Association d'un TKI anti-angiogénique et d'un ICI

Le TKI, par son effet cytotoxique, permet un relargage plus important de néoantigènes, stimulant ainsi la réaction immunitaire. De plus, en réduisant la prolifération des vaisseaux tumoraux anarchiques, les TKI facilitent la circulation des lymphocytes en intra-tumoral (4).

Différentes études de phase III ont évalué l'efficacité de combinaison ICI+TKI chez des patients atteints d'un cancer ccRCC en première ligne métastatique. Ces études sont résumées dans le **tableau 2**. L'étude KEYNOTE-426 a évalué l'association pembrolizumab plus axitinib, l'étude CHECKMATE 9ER l'association nivolumab plus cabozan-

tinib et l'étude CLEAR l'association pembrolizumab plus lenvatinib (10–12). Toutes ces associations étaient comparées au bras contrôle sunitinib et toutes avaient pour objectif primaire l'évaluation de l'efficacité en terme de SSP et/ou SG chez tous les patients (intent-to-treat, ITT = patients avec IMDC favorable ET intermédiaire/défavorable). Ces associations ICI + TKI ont montré une efficacité supérieure au sunitinib dans la population ITT avec un TRO supérieur (55-71% vs 27-39%, respectivement), une SSP majorée (15.7-23.9 vs 8-11 mois, respectivement) et une SG améliorée (47-49 vs 35-40 mois, respectivement). La durée de réponse était également augmentée avec les associations ICI+TKI. Dans ces études, l'ICI est en général administré pour une durée de 2 ans, alors que le TKI est poursuivi jusqu'à progression de la maladie.

TABEAU 2. LISTE DES ÉTUDES DE PHASE III AYANT ÉVALUÉ LES DIFFÉRENTES STRATÉGIES DANS LE CCRCC MÉTASTATIQUE EN PREMIÈRE LIGNE

	Objectif primaire	TRO %	SSP (mois)	SG (mois)	Commentaires
CHECKMATE-214 Ipilimumab + Nivolumab Vs Sunitinib Suivi médian 99 mois	TRO, SSP et SG dans les groupes IMDC INT/DEFAV	42 (9 % RC) vs 27 (1% RC)	11.6 vs 8.4	46.7 vs 26	- TRO supérieur avec I+N dans le groupe INT/DEFAV - TRO inférieur avec I+N dans le groupe FAV - Taux de RC supérieur avec I+N dans tous les groupes - Durée de réponse supérieure avec I+N dans tous les groupes (76 vs 40 mois)
	L'analyse dans le groupe favorable est exploratoire	30 (13% RC) vs 52 (6% RC)	12.9 vs 28.9	77.9 vs 66.9	
KEYNOTE-426 Pembrolizumab + Axitinib Vs Sunitinib Suivi médian 67 mois	SSP et SG dans la population ITT	61 (11% RC) Vs 35 (4% RC)	15.1 Vs 11.1	47 Vs 40	Supériorité des associations par rapport au sunitinib - TRO et SSP supérieures dans tous les sous-groupes (FAV/INT/DEFAV) - SG supérieur dans les groupes INT/DEFAV - Durée de réponse supérieure dans tous les sous-groupes (FAV/INT/DEFAV) (23-26 mois vs 15-16 mois avec le sunitinib)
CHECKMATE 9ER Nivolumab + cabozantinib Vs Sunitinib Suivi médian 44 mois	SSP dans la population ITT	56 (13% RC) Vs 28 (5% RC)	16.6 Vs 8.4	49.5 Vs 35.5	
CLEAR Pembrolizumab+lenvatinib Vs Sunitinib Suivi médian 48 mois	SSP dans la population ITT	71.3 (18.3% RC) Vs 36.7 (4.8% RC)	23.9 Vs 9.2	0.79 (95% CI, 0.63 to 0.99)	

TRO = taux de réponse objective; SSP = survie sans progression; SG = survie globale; INT = intermédiaire; DEFAV = défavorable; FAV = favorable; RC = réponse complète; I+N = ipilimumab + nivolumab.

L'analyse des différents sous-groupes dans ces études montre que le TRO était augmenté dans tous les sous-groupes (IMDC favorable ET intermédiaire/défavorable), de même que le taux de RC et la durée de réponse. Par contre, une amélioration significative de la SSP et de la

SG n'étaient retrouvées que dans les groupes intermédiaire/défavorable. Ceci pourrait être expliqué par le court follow-up dans cette population qui présente naturellement un meilleur pronostic.

CHOISIR LA MEILLEURE COMBINAISON THÉRAPEUTIQUE EN FONCTION DU PATIENT

Aucune comparaison directe n'a été réalisée entre ces différentes études, mais plusieurs facteurs semblent favoriser certaines stratégies (**Tableau 3 et Figure 3**).

Sur base du design et des résultats des études précitées, les patients avec un risque IMDC Intermédiaire/défavorable peuvent recevoir I+N ou toute association ICI+TKI. Les patients présentant un risque IMDC favorable pourront recevoir une association pembrolizumab + axitinib ou nivolumab + cabozantinib. Cette situation doit être évidemment évaluée au cas par cas : I+N peut parfois être proposée à des patients de risque favorable à condition qu'il n'y ait pas besoin d'une réponse rapide. Le sunitinib seul peut également être proposé aux patients plus âgés de risque favorable, ayant une faible charge tumorale ou ceux ayant certaines comorbidités. L'association ICI+TKI sera privilégiée en cas de besoin d'une réponse rapide et de métastases menaçantes, rapidité de réponse induite par l'action des TKIs.

Les combinaisons ICI+ICI et ICI+TKI ont des profils de toxicité différents. L'I+N entrainera des effets indésirables

immuno-médiés plus fréquents et un risque de recours aux corticostéroïdes plus important par rapport aux combinaisons ICI+TKI. L'I+N sera donc évité chez les patients avec maladie auto-immune, sous thérapie immunosuppressive ou avec des contre-indications aux corticostéroïdes. L'utilisation de TKI, de par l'effet antiangiogénique, est de préférence à éviter chez les patients avec maladies vasculaires non contrôlées (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, maladie thromboembolique récente, hypertension non contrôlée), à risque de perforation ou d'hémorragie.

Le cabozantinib semble présenter une efficacité particulière dans les lésions secondaires osseuses et cérébrales, ce qui en fait un bon choix, en association avec le nivolumab, dans de ce type de métastase. Les métastases glandulaires sont souvent hautement angiogéniques, privilégiant donc soit un TKI monothérapie soit une association ICI+TKI. La composante sarcomatoïde prédit une sensibilité plus importante aux ICIs tout en étant résistants aux TKIs ; dans l'étude CHECKMATE-214, l'I+N induisait chez les patients avec tumeur présentant une composante sarcomatoïde un TRO de 61% dont un taux de RC impressionnant de 19% (9).

TABEAU 3. CHOIX D'UN TRAITEMENT À BASE D'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CCRCC MÉTASTATIQUE EN PREMIÈRE LIGNE

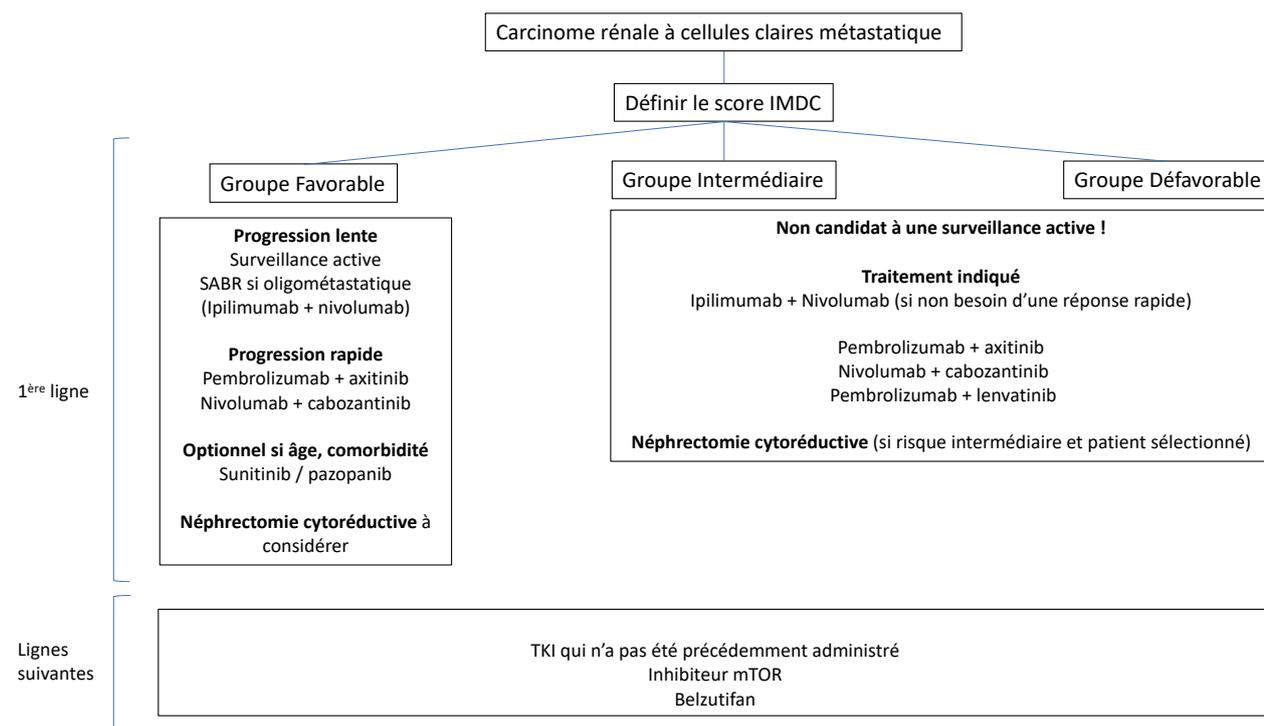
	ICI + ICI	ICI + TKI
Avantage	Administration intraveineuse Efficacité soutenue démontrée au fil du temps Possibilité plus importante d'arrêt du traitement	Efficacité démontrée dans tous les groupes IMDC Taux de réponse important Rapidité d'action
Inconvénient	Efficacité démontrée dans les groupes IMDC INT/DEFAV Taux de réponse moins importante et réponse plus lente Toxicité immuno-médiée +++	TKI : prise orale et chronique Toxicité cumulative du TKI Toxicité immuno-médiée +
Indications		
IMDC score	Principalement Groupes INT/DEFAV Groupe FAV : non exclu si métastases non menaçantes.	Tous les groupes : FAV/INT/DEFAV *
Charge tumorale	Basse, non menaçante et/ou lentement évolutive	Toute situation : menaçante ou non, charge tumorale haute ou basse
Toxicité	A éviter si maladie auto-immune, traitement immunosuppresseur ou contre-indication aux corticostéroïdes	- Risque d'effets secondaires immuno-médiés non négligeable mais moins fréquent qu'avec ICI+ICI - TKI contre-indiqué si maladies vasculaires ou thrombo-embolique non contrôlée. - Toxicité cumulative du TKI vu la prise chronique
Spécificités	A privilégier si composante sarcomatoïde +++ A éviter si métastases glandulaires (profil plus angiogénique)	A privilégier si métastases glandulaires majoritaires

ICI = inhibiteur des checkpoints immunitaires ; TKI= inhibiteur des tyrosines kinases.

FAV= favorable, INT= intermédiaire ; DEFAV= défavorable ; ICI= inhibiteur des checkpoints immunitaires ; TKI= inhibiteur tyrosine kinase ;

* Pembrolizumab + lenvatinib remboursé uniquement si IMDC INT/DEFAV

FIGURE 3. ALGORITHME DE LA PRISE EN CHARGE DES RCC À CELLULES CLAIRES MÉTASTATIQUES



IMDC= International Metastatic RCC Database Consortium ; SABR= stereoablative radiotherapy; TKI= inhibiteur tyrosine kinase

LA PLACE DES TRAITEMENTS CIBLÉS DES MÉTASTASES

La résection chirurgicale des métastases ou la radiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique. En plus de l'action antalgique de la radiothérapie, la radiothérapie stéréotaxique (Stereoablative radiotherapy, SABR) peut retarder l'initiation d'un traitement systémique lorsque la maladie est oligo-métastatique (≤ 5 lésions), permettant ainsi un contrôle de la maladie avec une toxicité minimale (13). De plus, la SABR peut également retarder le changement de traitement systémique en cas d'une maladie oligo-progressive, où certaines lésions progressent malgré une thérapie systémique efficace (14). La chirurgie est préférée si une analyse histologique est nécessaire alors que la SABR sera préférée en cas de chirurgie compliquée (métastases osseuses et cérébrales) ou de métastases multiples. Si la SABR peut être combinée avec les ICI, il est préférable d'arrêter temporairement les TKIs avant et durant la durée de la radiothérapie.

LA PLACE DE LA NÉPHRECTOMIE

La néphrectomie en situation métastatique (appelée alors néphrectomie cytoréductrice, CN) a été historiquement associée à une augmentation de la survie à l'ère pré-TKI, probablement suite à une diminution de production de VEGF par la tumeur primitive elle-même (3). L'étude

CARMENA a randomisé des patients atteints de ccRCC métastatique entre CN suivie de sunitinib ou sunitinib seul. Même si aucun bénéfice statistique en survie n'a été démontré avec la CN + sunitinib par rapport au sunitinib seul (13.9 vs 18.4 mois, respectivement), une analyse de sous-groupe a montré que les patients présentant un seul facteur IMDC et notamment ceux avec métastases pulmonaires pouvaient bénéficier de la séquence CN-sunitinib par rapport au sunitinib seul (SG médiane de 44 vs 31.5 mois, respectivement) (15). La CN reste donc envisageable pour certains patients sélectionnés. Elle sera également envisagée chez les patients symptomatiques de leur tumeur primitive ou pour les patients ayant obtenu une réponse quasi complète à un traitement systémique (16).

QUELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ADOPTER APRÈS PROGRESSION ?

En cas de progression malgré le traitement de première ligne, l'utilisation d'un TKI ciblant le VEGF est préconisée en deuxième ligne et le choix se portera sur un TKI qui n'a pas été administré auparavant. Dans l'étude CONTACT-03, le cabozantinib, administré après ICI + TKI, permettait un TRO de 41% et une SSP de 10.8 mois. Par contre, dans cette même étude, l'ajout d'un ICI au cabozantinib après échec d'un ICI, n'apportait aucun bénéfice (17).

PERSPECTIVES FUTURES

- ▶ L'étude COSMIC-313 a évalué l'efficacité d'une trithérapie (cabozantinib, ipilimumab et nivolumab) par rapport à l'association I+N chez les patients à risque Intermédiaire/Défavorable. Même si ce triplet semble prometteur en terme de SSP et de TRO, il faudra mettre en balance l'efficacité immédiate, le bénéfice en SG et surtout la toxicité induite par trois agents puissants.
- ▶ Le belzutifan est une nouvelle molécule orale qui inhibe HIF, pierre angulaire du développement du ccRCC. Dans l'étude de phase III LITESPARK-005, le belzutifan s'est montré supérieur à l'évérolimus dans le ccRCC métastatique progressant après TKI et ICI, montrant un TRO de 22% (3% avec l'évérolimus) et une durée de réponse plus importante (19 vs 13 mois; respectivement); le risque de progression et de décès était également diminué de 26%. Enfin, le belzutifan, de par sa bonne tolérance, était également associé à une meilleure qualité de vie par rapport à l'évérolimus (18). Le belzutifan est actuellement à l'étude en première ligne métastatique en association avec le Pembrolizumab et le Lenvatinib.
- ▶ Différentes études évaluent l'effet immunomodulateur de la SABR en combinaison avec un ICI, la radiothérapie pouvant potentialiser l'efficacité de l'immunothérapie. L'étude RADVAX associe I+P et SABR sur 1-2 sites métastatiques alors que l'étude CYTOSHRINK associe I+N et SABR sur la lésion primitive.

- ▶ Récemment, nous avons publié l'utilité du PET PSMA, une nouvelle imagerie métabolique, dans l'évaluation précoce (à seulement 6 semaines) de la réponse au traitement. Ceci permettra d'identifier rapidement les patients répondeurs ou non répondeurs afin d'adapter notre stratégie(19).

CONCLUSION

Différentes associations thérapeutiques sont disponibles pour le traitement du ccRCC métastatique. Une sélection rigoureuse des patients reste essentielle pour proposer la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Il est également crucial d'encourager la participation aux essais cliniques, car ceux-ci pourraient offrir des molécules novatrices qui deviendront les traitements de référence de demain.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ La discussion en concertation multidisciplinaire en centre d'expertise reste la règle
- ▶ Sélectionner correctement les patients au départ permet d'offrir le traitement optimal afin d'assurer une efficacité la plus longue possible.
- ▶ La participation aux études cliniques est primordiale

RÉFÉRENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan 12;72(1):7–33.
2. Hora M, Albiges L, Bedke J, Campi R, Capitanio U, Giles RH, *et al.* European Association of Urology Guidelines Panel on Renal Cell Carcinoma Update on the New World Health Organization Classification of Kidney Tumours 2022: The Urologist's Point of View. *Eur Urol.* 2023 Feb;83(2):97–100.
3. Hu J, Tan P, Ishihara M, Bayley NA, Schokrpur S, Reynoso JG, *et al.* Tumor heterogeneity in VHL drives metastasis in clear cell renal cell carcinoma. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Apr 17;8(1):155.
4. Schiavoni V, Campagna R, Pozzi V, Cecati M, Milanese G, Sartini D, *et al.* Recent Advances in the Management of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Novel Biomarkers and Targeted Therapies. *Cancers (Basel).* 2023 Jun 16;15(12):3207.
5. Sellner F, Thalhammer S, Klimpfing M. Isolated Pancreatic Metastases of Renal Cell Carcinoma—Clinical Particularities and Seed and Soil Hypothesis. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 4;15(2):339.
6. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L, *et al.* Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1317–24.
7. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med [Internet].* 2015/09/26. 2015;373(19):1803–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
9. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med [Internet].* 2018/03/22. 2018;378(14):1277–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562145>
10. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, *et al.* Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med [Internet].* 2019/02/20. 2019;380(12):1116–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>
11. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, *et al.* Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med [Internet].* 2021/02/23. 2021;384(14):1289–300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33616314>
12. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, *et al.* Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med [Internet].* 2021/03/04. 2021;384(9):829–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33657295>

13. Tang C, Msaouel P, Hara K, Choi H, Le V, Shah AY, *et al.* Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1732–9.
14. Cheung P, Patel S, North SA, Sahgal A, Chu W, Soliman H, *et al.* Stereotactic Radiotherapy for Oligoprogression in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: A Phase 2 Prospective Multicenter Study. *Eur Urol.* 2021 Dec;80(6):693–700.
15. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Chevreau C, Bensalah K, Geofrois L, *et al.* Sunitinib Alone or After Nephrectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Is There Still a Role for Cytoreductive Nephrectomy? *Eur Urol.* 2021 Oct;80(4):417–24.
16. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen J V., Blank CU, *et al.* Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):164.
17. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, Suárez C, Voss MH, de Velasco G, *et al.* Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jul;402(10397):185–95.
18. Albiges L, Rini BI, Peltola K, De Velasco Oria GA, Burotto M, Suarez Rodriguez C, *et al.* LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. *Ann Oncol.* 2023 Oct;34:S1329–30.
19. Seront E, Reichel C, Lhommel R, Tombal B. A Case Series Study of the Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Early Evaluation of the Response to Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2024 Mar.

Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

1. Institut Roi Albert II, Département d'oncologie médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
2. Grand Hôpital de Charleroi, Département d'oncologie, Charleroi
3. Institut Roi Albert II, Département d'urologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr Emmanuel Seront MD PhD
 Institut Roi Albert II
 Département d'oncologie médicale
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
 emmanuel.seront@saintluc.uclouvain.be

FOCUS SUR LA FONDATION SAINT-LUC

FONDATION HOSPITALIÈRE DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

Depuis 1986, la Fondation Saint-Luc, fondation d'utilité publique, soutient l'excellence et l'humanisme aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Elle finance la recherche clinique de haut niveau et la formation des équipes médicales et paramédicales dans des centres de renommée en Belgique et à l'étranger. Elle investit également dans l'acquisition d'équipements et de technologies de pointe.

La Fondation Saint-Luc est la référence du mécénat aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Ses actions lui permettent de contribuer activement à l'amélioration continue des soins apportés aux patients et à rendre à l'hospitalisation un visage toujours plus humain.

I Toutes les disciplines médicales soutenues

La Fondation Saint-Luc s'assure de financer des projets de pointe avec l'excellence comme seul critère. La sélection des projets soutenus fait l'objet d'un choix rigoureux effectué de concert par la Direction médicale des Cliniques universitaires Saint-Luc et le Conseil scientifique de la Fondation Saint-Luc présidé par la Professeure Isabelle Leclercq, Vice-Rectrice du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCLouvain.

I En 2023, 78 projets ont bénéficié d'une libération de fonds

La plupart des projets soutenus par la Fondation Saint-Luc s'étalent sur plusieurs mois ou années. En 2023, la Fondation Saint-Luc a récolté **16,7 millions d'euros** et 78 projets ont bénéficié d'une libération de fonds.

Retrouvez une sélection de projets financés ou à soutenir sur fondationsaintluc.be/nos-projets

I Retour sur 4 actions de récolte de fonds menées en 2023



**3.998.000 €*
récoltés pour lutter
contre la paralysie
cérébrale des enfants**

*Dont 2.570.000 €
de promesses de dons



**3.980.000 €*
récoltés pour le projet
«Sur la piste d'un
médicament unique pour
traiter plusieurs cancers»**

*Dont 2.068.000 € de promesses de dons



**202.235 €
récoltés pour la
revalidation sportive
des enfants
cardiaques sévères**



**725.913 €*
récoltés pour le bien-être
des patients atteints
de cancer**

*Dont 300.000 € de promesses de dons

I Quelle est la place du mécénat dans un hôpital académique comme les Cliniques universitaires Saint-Luc ?

Les projets soutenus par la Fondation Saint-Luc s'inscrivent pleinement dans le plan stratégique médical de l'hôpital. Le rôle du mécénat privé et d'entreprise est majeur, permettant Saint-Luc de déployer et de consolider son expertise dans des domaines clés pour répondre aux besoins des patients, anticiper les défis à venir et continuer à être un leader dans le domaine de la médecine. Rappelons que l'une des caractéristiques de notre pays est le sous-investissement de l'État fédéral et des Régions dans la recherche, en particulier biomédicale. Obtenir des financements relève du parcours du combattant. Le soutien du mécénat est donc crucial pour développer de nouvelles thérapies et pouvoir les offrir à nos patients.



Découvrez le rapport d'impact 2023 de la Fondation Saint-Luc sur fondationsaintluc.be

APPEL AUX DONNS

POUR UN TRAITEMENT MÉDICAL RÉVOLUTIONNAIRE

I Modifier des cellules pour en tuer d'autres !

Prélever des cellules immunitaires chez les patients, les modifier génétiquement en laboratoire afin qu'elles puissent, une fois réinjectées dans le corps des malades, reconnaître une cible précise puis la détruire. Nous vous présentons le traitement par cellules CAR-T ou CAR-T cells (Chimeric Antigenic Receptor -T), une stratégie d'immunothérapie novatrice.

Ces cellules « reprogrammées » sont actuellement préparées dans des laboratoires pharmaceutiques éloignés du chevet des patients et apparaissent déjà comme une révolution pour certains types de cancers du sang résistants aux traitements classiques.

I Aujourd'hui contre certains cancers, demain contre d'autres maladies !

Les cellules CAR-T sont pleines d'avenir. Leur application dans certains types de cancers du sang n'est qu'un début. Le champ des indications possibles s'annonce plus large, avec probablement des ouvertures à d'autres cancers ou à des maladies auto-immunes comme le lupus.

I Vers un laboratoire de thérapie cellulaire à Saint-Luc

Le défi de la Fondation Saint-Luc est de récolter des fonds afin d'équiper les Cliniques universitaires Saint-Luc d'un laboratoire de thérapie cellulaire habilité à produire ces « super » globules blancs.

Pourquoi un laboratoire de thérapie cellulaire aux Cliniques universitaires Saint-Luc ?

Découvrez les nombreuses perspectives d'une infrastructure qui permettra le progrès médical pour tous :

- Développer, à Saint-Luc, la capacité de production académique de CAR-T cells.
- Étendre le champ d'indications des cellules CAR-T à d'autres maladies au travers de nouveaux essais cliniques entièrement contrôlés par les Cliniques universitaires Saint-Luc.
- Poursuivre, en complémentarité avec l'industrie pharmaceutique, le traitement clinique contre certains types de cancers du sang résistants aux traitements conventionnels.
- Positionner notre hôpital académique comme acteur majeur du développement des innovations thérapeutiques autour des thérapies génique et cellulaire.

I Nous y sommes presque !

Nous recherchons encore 750.000 € pour atteindre l'objectif fixé de 3.500.000 €.



MONTANT RECHERCHÉ : 750.000 €

Je verse 40 €



Je paie seulement 22 €
grâce à la déduction fiscale

Je verse 100 €



Je paie seulement 55 €
grâce à la déduction fiscale

IBAN :
BE41 1910 3677 7110
BIC : CREGBEBB
Communication :
CAR-T Cells

Bien plus que des mots...

Découvrez l'histoire de José, patient traité aux Cliniques universitaires Saint-Luc.



Quel regard sur la capsulite rétractile en 2024 ?

Lucile Breyné¹, Jean-Emile Dubuc^{2,3}, Olivier Cornu^{2,3}, Gaëtan Opsomer⁴

A look at adhesive capsulitis in 2024

Frozen shoulder, also known as adhesive capsulitis, is a common condition encountered in clinical practice among patients complaining of shoulder problems. It manifests itself in three distinct phases, initially causing severe pain, followed by stiffness and functional impairment, and ultimately gradual recovery. The diagnosis of frozen shoulder is primarily clinical, with physical examination being the only method of diagnosis, and is characterized by loss of both active and passive shoulder mobility. While the majority of cases are idiopathic, some risk factors have been identified, such as diabetes, thyroid disorders, and immobilization.

Initial treatment is predominantly conservative and includes analgesics, corticosteroid injections, and physical therapy, depending on the disease phase. Surgery is reserved for exceptional cases and avoided especially in the early stages. Although many aspects of this condition remain mysterious, this article is intended to inform general practitioners about the existence of frozen shoulder, so that they can provide early information to patients, initiate appropriate additional investigations, and begin initial therapeutic measures as soon as possible.

KEYWORDS

Frozen shoulder, stiffness, adhesive capsulitis

La capsulite rétractile, également connue sous le nom d'épaule gelée, est une pathologie fréquemment rencontrée en pratique courante, chez les patients se plaignant de l'épaule. Elle présente 3 phases distinctes entraînant de fortes douleurs dans un premier temps puis s'accompagne de raideur avec une impotence fonctionnelle et se termine par la récupération progressive. La définition de la capsulite reste avant tout clinique et l'examen clinique reste le seul moyen de diagnostique avec une perte de mobilité active et passive de l'épaule. Majoritairement idiopathique, des facteurs de risque tel que le diabète, les pathologies thyroïdiennes et l'immobilisation ont été cependant reconnus. Le traitement initial est majoritairement conservateur avec des antalgiques, des infiltrations et de la kinésithérapie selon la phase de la pathologie. La chirurgie reste l'exception et n'intervient surtout pas dans les phases initiales. Cette maladie réserve encore des mystères sur de nombreux points mais le but de cet article est d'informer le praticien de première ligne sur l'existence de cette pathologie afin de pouvoir apporter des réponses au patient dès le début de la prise en charge, de l'informer et d'enclencher les examens complémentaires et les premières approches thérapeutiques le plus tôt possible.

What is already known about the topic?

Adhesive capsulitis was first described by Duplay in 1896. It affects approximately 2-5% of the population, mostly women between the ages of 40 and 60 (1). It is one of the most common reasons for consultation in orthopedic shoulder surgery, often involving patients who have previously seen their general practitioner. It can be primary or secondary to pathologies intrinsic or extrinsic to the shoulder. It is characterized by severe shoulder pain, followed by progressive loss of passive and active mobility, leading to functional impotence. Depending on the stage of the disease, a number of treatments can be proposed to relieve the patient.

Que savons-nous à ce propos ?

La capsulite rétractile est pour la première fois décrite en 1896 par Duplay. Elle touche environ 2-5% de la population, majoritairement féminine entre 40-60ans (1). Elle constitue un des motifs de consultation fréquemment rencontrés en chirurgie orthopédique de l'épaule, avec bien souvent un patient qui a rencontré son médecin traitant précédemment. Elle peut être primaire ou secondaire à des pathologies intrinsèques ou extrinsèques à l'épaule. Elle est marquée par des douleurs importantes de l'épaule puis une perte progressive des mobilités passives et actives entraînant une impotence fonctionnelle. Plusieurs traitements peuvent être proposés selon le stade de la maladie afin de soulager le patient.

What does this article bring up for us?

This article describes the pathology for non-specialists. It provides them with the tools they need to properly manage the patient, provide answers, and initiate treatment. Consultation with a specialist is not necessary, but may be advisable to assist the general practitioner or if intrinsic shoulder pathology is detected. This article also brings our knowledge up to date, particularly with regard to risk factors and treatment methods, which are evolving over time.

Que nous apporte cet article ?

Cet article décrit la pathologie aux non spécialistes. Il permet de leur donner les outils afin de prendre en charge adéquatement le patient, lui donner des réponses et entreprendre le traitement. La consultation chez le spécialiste n'est pas nécessaire mais peut se poser en soutien du médecin généraliste ou si une pathologie intrinsèque à l'épaule est découverte. Cet article met également les connaissances à jour, notamment concernant les facteurs de risque et les moyens de prise en charge qui évoluent au fil du temps.

INTRODUCTION

La capsulite rétractile, ou épaule gelée, touche majoritairement la femme, avec un pic d'incidence entre 40 et 60 ans. La durée des symptômes oscille entre 1 an et 3 ans. Ce qui explique que cette pathologie a un impact socio-économique important avec des durées d'incapacité de travail long et de multiples recours aux soins de santé. Souvent, la maladie apparaît sans histoire traumatique, de façon idiopathique. Cependant, il n'est pas rare, en discutant avec le patient, de découvrir des facteurs psychologiques tels que la dépression, des problèmes familiaux, le stress ou problème au travail, qui peuvent favoriser le développement de cette maladie. Des facteurs de risque ont pu être mis en évidence, notamment le diabète, rencontré dans 24 à 30% des patients, selon les études ainsi que les pathologies thyroïdiennes. Le statut post-opératoire ainsi que post-traumatique de l'épaule favorise également la capsu-

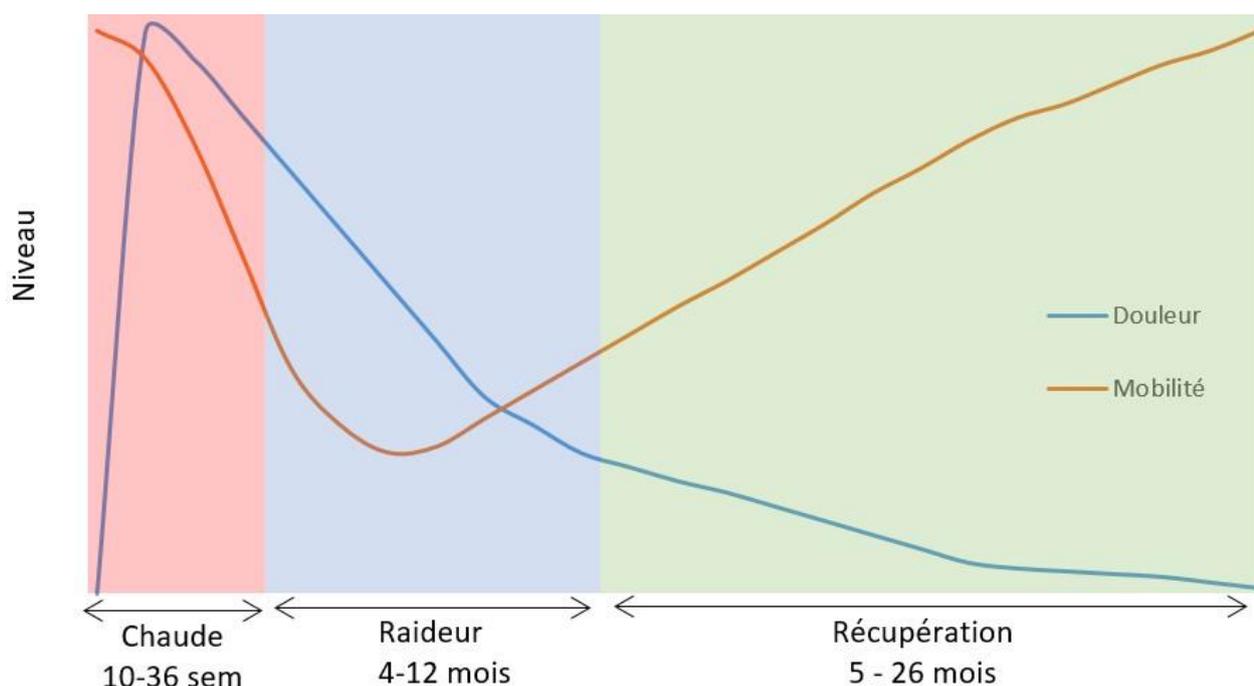
lite. La prévalence est de 2% dans la population générale mais monte jusqu'à 10% dans la population diabétique de type 2 (2). La limitation des amplitudes passives et actives est secondaire à une fibrose progressive de la capsule articulaire de l'articulation gléno-humérale et à une rétraction des récessus capsulaires (3). L'évolution clinique est marquée par 3 phases : douloureuse- rétraction- récupération généralement complète.

ANAMNÈSE ET CLINIQUE

L'anamnèse ainsi que l'examen clinique du patient permet de le situer dans la phase de la pathologie (Figure 1) :

- 1^{re} phase : phase chaude douloureuse. Cette étape prend entre 10 et 36 semaines. Les douleurs priment sur les pertes de mobilités. Les douleurs sont insomniantes et ne sont pas liées à l'activité ;

FIGURE 1. PHASES DE LA MALADIE



- ▶ 2^e phase : stade de raideur, prend entre 4 et 12 mois, les douleurs s'atténuent mais la raideur s'installe, principalement marquée par une perte de rotation externe. La diminution des amplitudes en élévation dans le plan de la scapula permet également d'évaluer la raideur par rapport au côté controlatérale. La raideur prime sur la douleur durant cette phase;
- ▶ 3^e phase : phase résolutive durant entre 5 et 26 mois. Le patient récupère progressivement ses amplitudes, normalement jusqu'à récupération complète. Les douleurs disparaissent également (4).

Les facteurs psychosociaux tels que la dépression, la catastrophisation de la douleur ou l'anxiété vis à vis de la douleur, sont également importants à prendre en compte et peuvent jouer sur la durée des 3 phases de la maladie (5).

Il est généralement admis que la majorité des patients récupère une épaule normale sans aucune limitation des activités de la vie quotidienne. Cependant, il peut arriver que la guérison ne soit pas complète, car jusqu'à 50% des patients continuent de se plaindre de légères douleurs ou limitations et environ 6% sont très algiques au long court. D'où l'intérêt de prendre en charge précocement ces

patients, pour une récupération optimale des fonctions et un soulagement des douleurs (6).

ANATOMOPATHOLOGIE

Maladie qui se caractérise par une forte inflammation synoviale de la capsule articulaire. Celle-ci entraîne une prolifération de fibroblastes, qui, sous l'action de cytokines inflammatoires dont le TGF- β 1, se transforment en myofibroblastes, impliqués dans la production de tissu cicatriciel. C'est cette production de tissu fibreux au niveau de la capsule qui entraîne, avec le temps, une contraction et un rétrécissement de la capsule articulaire responsable de la raideur clinique (8).

CLASSIFICATION ET ÉTIOLOGIE

Il est habituel de distinguer les formes primaires ou idiopathiques des formes secondaires, où, soit une pathologie intrinsèque de l'épaule est mise en évidence, soit une pathologie extrinsèque à l'épaule est évoquée comme facteur déclenchant (Tableau 1).

TABLEAU 1. ÉTIOLOGIES DES CAPSULITES RÉTRACTILES DE L'ÉPAULE

○ Primaire	
➤ Idiopathique	
○ Secondaire	
➤ Intrinsèque	
• Pathologie de la coiffe des rotateurs	
• Pathologie du biceps	
• Calcification	
• Arthrose acromio-claviculaire	
• Immobilisation prolongée	
• Traumatisme mineur de l'épaule	
• Post-opératoire	
	➤ Extrinsèque
	• Facteurs psycho-sociaux : dépression, stress, problèmes familiaux
	• Maladie cardiovasculaire
	• Discopathie cervicale
	• Maladie de Parkinson
	• Fracture de la clavicule ou de l'humérus
	• Tumeur du sein
	• Cancer du poumon
	• Maladie cérébrovasculaire
	• Diabète de type 2
	• Hypothyroïdie
	• Hyperthyroïdie
	• Hypoadrénalisme
	• Hyperlipidémie
	• Maladie auto-immune

Pour tous les patients atteints de capsulite rétractile, une prédisposition systémique et un seuil d'inflammation bas contribuent au développement de cette pathologie.

Près de 80% des patients présentent une à deux comorbidités (intrinsèques ou extrinsèques) et 35% des patients ont trois comorbidités ou plus (7) (8).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Il est important de noter que l'imagerie n'apporte aucune supériorité diagnostique par rapport à une anamnèse détaillée et un examen clinique rigoureux. Le diagnostic de capsulite reste clinique et aucun examen complémentaire ne modifiera la prise en charge thérapeutique initiale.

Pour autant, la radiographie est un examen intéressant à réaliser pour exclure une omarthrose, qui peut également se manifester par une perte de mobilité passive et active de l'épaule, associée à des douleurs. Elle peut également apporter des éléments en faveur d'un syndrome douloureux régional complexe caractérisé par une déminéralisation régionale hétérogène et mouchetée avec respect de l'interligne articulaire. La radiographie détecte également une calcification tendineuse, pouvant être à l'origine du développement de la capsulite.

Les autres examens d'imagerie tels que l'échographie, l'arthroscanner, la scintigraphie et l'IRM ne sont pas nécessaires pour le diagnostic initial de la capsulite rétractile. L'arthroscanner permet, en effet, le diagnostic par la réduction de la capacité d'injection intra-articulaire mais cet examen est douloureux ainsi qu'irradiant. Bien que l'IRM puisse révéler également des signes de capsulite, tels que l'épaississement de la capsule inférieure ou la disparition du récessus axillaire, ainsi que l'épaississement du ligament coraco-huméral ou de l'intervalle des rotateurs, son utilisation immédiate n'est pas recommandée. En effet, l'IRM, au même titre que l'échographie et l'arthroscanner, est surtout utile pour diagnostiquer des lésions de la coiffe des rotateurs. Cependant, même si une lésion de la coiffe est diagnostiquée par ces examens complémentaires, celle-ci ne pourra être correctement évaluée et traitée qu'après la récupération des amplitudes articulaires et la guérison de la capsulite.

Ainsi, le recours à l'imagerie doit être judicieusement limité aux cas où il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies (pathologies intrinsèques de l'épaule Tableau 1), dans la mesure où une intervention chirurgicale ou une autre attitude thérapeutique pourrait être envisagée à distance des premiers symptômes, après la résolution de la capsulite rétractile, pour gérer le problème sous-jacent.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

La prise en charge de la capsulite rétractile est toujours conservatrice dans un premier temps. Elle vise à éduquer le patient, réduire les douleurs et regagner en mobilité. Le médecin généraliste joue un rôle crucial en tant que coach, encourageant activement le patient tout au long du processus de rétablissement.

TRAITEMENTS CONSERVATEURS

Kinésithérapie

La physiothérapie est essentielle pour améliorer la mobilité de l'épaule. Des exercices spécifiques et des techniques de mobilisation sont adaptés à la phase de la maladie. Le kinésithérapeute joue également un rôle majeur dans la prise en charge surtout pour assurer un suivi régulier du patient, permettant ainsi de surveiller son état émotionnel et de l'encourager sur les progrès obtenus (9).

Dans la phase initiale très inflammatoire, il faut privilégier l'hydrothérapie, la mobilisation pendulaire, les massages et l'électrostimulation pour réduire la douleur. Lorsque celle-ci diminue, une mobilisation active et passive de l'épaule peut être débutée. La kinésithérapie doit s'adapter aux douleurs du patient pour ne pas entretenir le cercle vicieux de la douleur (10).

La technique du miroir semble montrer son efficacité selon les études récentes (8) (10). Les ondes de choc semblent montrer un impact positif sur la douleur et la mobilité, en tant que traitement adjuvant aux techniques de physiothérapie habituelles durant la phase 1, à noter que ce traitement est souvent signalé douloureux par les patients durant la séance (11). En revanche, les techniques par laser, ultrasons ou stimulation nerveuse transcutanée ne sont pas prouvées efficaces.

Médication

Le recours aux antalgiques de palier 1 et 2 doit être systématique, mais nécessite un suivi de ses résultats. En l'absence d'amélioration, il est nécessaire d'arrêter leur prise. Leur utilisation permet de soulager la douleur pour les activités de la vie quotidienne ainsi que pour les exercices d'étirement et de kinésithérapie quotidiens mais ne change en rien le cours de la maladie et l'apparition de raideur. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les plus fréquemment utilisés, surtout durant la phase 1, avec une cure d'environ trois semaines. Les corticostéroïdes sont les deuxièmes en termes de fréquence d'utilisation également durant la première phase de la maladie. Une prise de 30 mg de prednisolone par jour pendant 3 semaines peut réduire la douleur et améliorer la mobilité à court terme. Ce traitement est souvent utilisé lorsque la douleur est particulièrement intense et récalcitrante aux autres antalgiques (12).

Infiltration

Les revues systématiques ont confirmé l'impact favorable des infiltrations sur l'amélioration des douleurs et de la mobilité à court et moyen terme. Dans un article de Mansoor *et al.* paru en 2023, une étude randomisée a montré que l'infiltration par bloc du nerf suprascapulaire était plus efficace sur la douleur et la mobilité que l'infil-

tration intra-articulaire. Ce traitement doit, pour autant, être associé à la kinésithérapie (13). Malheureusement, en Belgique, cette infiltration est peu réalisée actuellement. En l'absence de celle-ci, l'infiltration gléno-humérale, idéalement sous contrôle échographique ou radiologique, reste toujours une bonne option.

En somme, l'approche initiale de la capsulite rétractile repose sur un traitement conservateur, axé sur l'éducation du patient, le soulagement de la douleur et la récupération de la mobilité. Le rôle de soutien du médecin généraliste est essentiel pour encourager le patient à persévérer dans ces mesures thérapeutiques. Après plus de 6 mois de traitement conservateur bien conduit par le patient, en l'absence d'amélioration, l'avis du chirurgien orthopédiste est à envisager.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Bien que le traitement conservateur reste la pierre angulaire de la prise en charge de la capsulite rétractile, avec une efficacité de 90%, certains patients nécessitent une intervention chirurgicale. Cette option peut être envisagée chez ceux qui ne montrent aucune amélioration des symptômes après au moins un an de traitement conservateur bien conduit, et ne se réalise jamais chez un patient hyperalgique, en phase 1 de la maladie.

Dans le cas des capsulites rétractiles secondaires, notamment chez les patients atteints de diabète de type 1 ou post-traumatiques, l'indication chirurgicale peut se poser plus tôt, étant donné une plus grande proportion de patients réfractaires au traitement conservateur. Les options chirurgicales incluent l'arthro-distension, la manipulation sous anesthésie et la libération capsulaire sous arthroscopie.

Actuellement, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact positif de ces interventions sur l'évolution de la maladie. En l'absence de consensus, c'est au chirurgien

d'évaluer chaque patient individuellement et de décider qui pourrait bénéficier d'une intervention et du moment adéquat pour celle-ci (14).

CONCLUSION

La capsulite rétractile est une pathologie fréquente, caractérisée par une douleur et une raideur de l'épaule qui évolue en général sur 1 à 2 ans. Le traitement conservateur constitue la pierre angulaire de la prise en charge avec une efficacité d'environ 90%. Pour la majorité des patients, la récupération est complète. Ce traitement comprend la physiothérapie, les AINS et les infiltrations principalement, pour soulager la douleur et faciliter les exercices de mobilisation. Cependant, certains patients, notamment ceux présentant des formes secondaires de la maladie, peuvent nécessiter d'une intervention chirurgicale. En l'absence de consensus sur les indications et les techniques chirurgicales, la prise en charge doit être personnalisée, basée sur l'évaluation clinique et l'expérience du chirurgien. Une approche multidisciplinaire et un suivi rigoureux sont essentiels pour optimiser les résultats thérapeutiques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ La capsulite rétractile est une pathologie courante rencontrée en 1^{ère} ligne, principalement retrouvée chez la femme de 40-60ans, d'origine idiopathique.
- ▶ Le diagnostic est uniquement clinique marqué par une limitation des mobilités passives et actives.
- ▶ Il convient de privilégier le traitement conservateur par kinésithérapie associée à des médicaments antalgiques et infiltration.
- ▶ L'intervention chirurgicale n'est proposée que chez les patients réfractaires au traitement conservateur après 9-12 mois de traitement bien conduit.

RÉFÉRENCES

1. Brand RA. Loss of Scapulohumeral Motion (Frozen Shoulder). *Clinical Orthopaedics And Related Research*. 2008; 466(3): 55260. <https://doi.org/10.1007/s11999-007-0101-7>.
2. Zreik NH, Malik RA, Charalambous CP. Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence. *MLTJ Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2016; <https://doi.org/10.11138/mltj/2016.6.1.026>.
3. Leafblad N, Mizels J, Tashjian R, Chalmers P. Adhesive capsulitis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics Of North America*. 2023; 34(2): 45368. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2022.12.009>.
4. Sarasua SM, Floyd S, Bridges WC, Pill SG. The epidemiology and etiology of adhesive capsulitis in the U.S. Medicare population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021; 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04704-9>. 10.1186/s12891-021-04704-9
5. Mertens MG, Meeus M, Noten S, Verborgt O, Fransen E, Lluch Girbés E, *et al*. Understanding the clinical profile of patients with frozen shoulder: a longitudinal multicentre observational study. *BMJ Open*. 2022; 12(11). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056563>
6. Wong CK, Levine WN, Deo K, Kesting RS, Mercer EA, Schram GA, *et al*. Natural history of frozen shoulder: fact or fiction? A systematic review. *Physiotherapy*. 2017; 103(1):40-7. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.05.009>.
7. Kelley MJ, McClure PW, Leggin BG. Frozen Shoulder: Evidence and a Proposed Model Guiding Rehabilitation. *The Journal Of*

- Orthopaedic And Sports Physical Therapy. 2009; 39(2) : 13548. <https://doi.org/10.2519/jospt.2009.2916>.
8. Millar NL, Meakins A, Struyf F, Willmore E, Campbell AL, Kirwan PD, *et al.* Frozen shoulder. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00386-2>.
 9. Cho C-H, Bae K-C, Kim D-H. Treatment Strategy for Frozen Shoulder. *Clinics In Orthopedic Surgery*. 2019; 11(3): 249. <https://doi.org/10.4055/cios.2019.11.3.249>.
 10. Mertens MG, Meeus M, Verborgt O, Vermeulen EH, Schuitemaker R, Hekman KM, *et al.* An overview of effective and potential new conservative interventions in patients with frozen shoulder. *Rheumatol Int*. 2021. Disponible: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04979-0>.
 11. Zhang R, Wang Z, Liu R, Zhang N, Guo J, Huang Y. Extracorporeal Shockwave Therapy as an Adjunctive Therapy for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthopaedic Journal Of Sports Medicine*. 2022; 10(2) : 232596712110622. <https://doi.org/10.1177/2325967121106222>.
 12. Pandey V, Madi S. Clinical Guidelines in the Management of Frozen Shoulder: An Update! *Indian Journal Of Orthopaedics*. 2021; 55(2) : 299309. <https://doi.org/10.1007/s43465-021-00351-3>.
 13. Mansoor A, Azeem Y, Usman B, Shehzad F, Iqbal N, Anjum S, *et al.* Comparison of single shot supra scapular nerve block and intra-articular steroid injection in addition to physical therapy for the management of frozen shoulder patients presenting to DHQ Hospital Rawalpindi; a randomized control trial. *J Popul Ther Amp Clin Pharmacol*. 2023; 2407-14. <https://doi.org/10.53555/jptcp.v30i18..3468>.
 14. Verborgt O, Vervaecke AJ. Surgical indications, options, and techniques. Dans : *Elsevier eBooks*. 2024. p. 15365. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-15995-4.00007-6>.

AFFILIATIONS

1. Service d'Orthopédie, Clinique Maussins-Nollet, F-75019 Paris, France
2. Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc UCL, B-1200 Bruxelles
3. Neuromusculoskeletal Lab (NMSK), Institut de Recherches Cliniques et Expérimentales (IREC) UCLouvain, B-1200 - Bruxelles
4. Service d'Orthopédie et de Traumatologie, Clinique Saint-Luc Bouge, 5004 Bouge

CORRESPONDANCE

Dre Lucile Breyne
Clinique Maussins-Nollet
Service d'orthopédie
67 Rue de Romainville, F-75019 Paris, France
lucile.breyne@gmail.com

Pr Olivier Cornu
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie UCL,
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
olivier.cornu@uclouvain.be

NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE REUSSITE

COMMUNICATION

Livres
E-booklets
Brochures

TRADUCTION



Traducteurs diplômés
Contrôle par un
médecin

PUBLICATIONS

Révision linguistique
Adaptation aux
instructions
Soumission

PRÉSENTATIONS

Posters Présentation
Powerpoint

RÉDACTION MÉDICALE

Publications
Réponse aux réviseurs
Contenu éditorial site
internet

TRÈS GRANDE
RÉACTIVITÉ ET QUALITÉ
IRRÉPROCHABLE

CONTACTEZ-NOUS !

info@cremerconsulting.com

Prise en charge des mineurs présentant une « dysphorie de genre » : Remise en question du protocole médical appliqué par les cliniques de genre

Beryl Koener¹, Luc Vandecasteele², Caroline Eliacheff³, Jacques Robert⁴, Magali Pignard⁵, Claudio Rubiliani⁶, Patrick K. Hunter⁷, Sophie F. Dechêne⁸, Jean-Paul Leclercq⁹, Jean-Pierre Lebrun¹⁰, Céline Masson¹¹

Management of minors with "gender dysphoria": Questioning the medical protocol applied by gender clinics

There has been an exponential increase in the number of minors diagnosed with "gender dysphoria" over the past two decades. Specialized clinics in Ghent, Liège, and Antwerp treat them using the Dutch protocol, an approach described as "affirmative" of the desired gender, based on the administration of GnRH agonists followed by gender-affirming hormones.

Many clinicians are unaware of this protocol's lack of evidence-based foundation, the many biases fostered by the World Professional Association for Transgender Health (WPATH) that promotes it, and the scandal that has erupted in various countries following its misuse. These have been revealed by the National Health Service (NHS) in the United Kingdom (UK) thanks to the Cass Review and by a report on the trans-identification of minors in the French Senate. The European Society of Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP) recently called for a halt to the routine use of the Dutch protocol for gender-dysphoric minors.

The aim of the present article is to outline the origins and foundations of this protocol, to document the drifts and biases that have occurred worldwide, and to present the current recommendations.

KEYWORDS

Gender dysphoria, Cass Review, Dutch protocol, European Society of Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP)

Ces deux dernières décennies ont vu croître de manière exponentielle le nombre de jeunes auxquels a été posé un diagnostic de « dysphorie de genre ». Des cliniques spécialisées, à Gand, Liège, puis Anvers, les prennent en charge, appliquant une approche qualifiée d'« affirmative » du genre désiré, le Dutch Protocol, basée sur l'administration d'agonistes de la GnRH (« bloqueurs de puberté ») suivie d'hormones « croisées ».

Beaucoup de cliniciens ignorent le manque de fondements reposant sur des preuves (evidence-based) de ce protocole, les nombreux biais entretenus par la WPATH (World Professional Association for Transgender Health) qui le promeut, et le scandale qui a éclaté dans divers pays à la suite de son utilisation abusive. Ceux-ci ont été mis en lumière par le NHS (National Health Service) au Royaume-Uni grâce à la Cass Review, et par le Rapport sur la transidentification des mineurs par le groupe des Républicains du Sénat, en France. Tous s'alignent, dont récemment la Société Européenne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (ESCAP), sur l'arrêt de l'utilisation du Dutch Protocol chez les mineurs dysphoriques de genre.

L'objectif du présent article est de retracer les grandes lignes de l'origine des bases de ce protocole, d'étayer à ce propos des dérives et biais ayant opéré mondialement, pour enfin faire état des recommandations actuelles.

What is already known about the topic?

Recently published literature reviews analyzing practices over the past few decades regarding gender dysphoric minors have revealed a lack of evidence-based support for the guidelines established by the WPATH. However, gender clinics continue to defend these guidelines, and in Belgium, the number of centers dedicated to the treatment of gender dysphoria is increasing.

Systematic reviews recently published as part of the Cass Review in the UK, commissioned by the NHS, show a lack of benefit for gender dysphoria and mental health following treatment of minors with GnRH agonists and gender-affirming hormones. As a result, the ESCAP has recently issued new recommendations on management practices in the light of the systematic evidence available.

Que savons-nous à ce propos ?

Les revues systématiques de la littérature récemment publiées, analysant les pratiques des dernières décennies par rapport aux mineurs dysphoriques de genre, ont révélé le manque de preuves sur lesquelles reposent les guidelines établies par la *World Professional Association for Transgender Health* (WPATH). Pourtant, les cliniques de genre continuent de défendre ces lignes directrices, et la Belgique voit s'accroître le nombre de centres dédiés à la prise en charge de la dysphorie de genre.

Les revues systématiques récemment publiées dans le cadre de la *Cass Review* au Royaume-Uni, qui avait été mandatée par le NHS, ont révélé l'absence de bénéfices sur la dysphorie de genre et la santé mentale à la suite du traitement des mineurs par des agonistes de la GnRH et des hormones « croisées ». La Société Européenne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent vient tout récemment d'émettre de nouvelles recommandations de pratiques de prise en charge tenant compte des conclusions issues des revues systématiques.

What does this article bring up for us?

The aim of this article is to inform the Belgian medical community about the lack of evidence-based foundation of the current Dutch protocol for the treatment of gender dysphoric minors, promoted by the WPATH. Through an analysis of the social reasons behind the increase in the number of minors diagnosed with gender dysphoria, the article describes the abuses that have occurred worldwide and concludes with a discussion of the new treatment recommendations that have just been published.

The article is based on an analysis of all the systematic reviews used to develop the Cass Review, which led to the NHS suspending routine use of the Dutch protocol.

The article draws a parallel between the findings of the Cass Review, which are consistent with those of the French Senate report on the transidentification of minors, and those of the ESCAP.

Que nous apporte cet article ?

Cet article a pour objectif d'informer le monde médical belge sur le manque de fondements de type *evidence-based* du protocole médicamenteux actuel (*Dutch protocol*) de prise en charge des mineurs souffrant de dysphorie de genre, promu par la WPATH. Au travers d'une analyse des motifs sociétaux responsables de l'augmentation du nombre de mineurs présentant un diagnostic de dysphorie de genre, l'article décrit les dérives ayant opéré mondialement, et clôture sur les nouvelles recommandations de prise en charge tout récemment publiées.

Il s'appuie pour ce faire sur l'analyse de toutes les revues systématiques ayant servi à l'élaboration de la *Cass Review*, qui a amené le NHS à suspendre l'usage de ce protocole en routine.

L'article établit un parallèle entre les conclusions de la *Cass Review* qui rejoignent celles rendues par le *Rapport sur la transidentification des mineurs* au Sénat en France, qui sont relayées par la Société Européenne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (ESCAP).

INTRODUCTION

Depuis deux décennies, il est clairement établi par la littérature que le nombre de mineurs présentant une détresse liée à leur sexe/genre et adressés vers une prise en charge spécialisée dans une « clinique de genre » (*gender identity clinic*) croît de manière exponentielle (1-7).

La littérature internationale s'accorde aujourd'hui pour dire que les tableaux cliniques d'enfants et adolescents en demande de réassignation de genre n'ont plus rien à voir avec ceux qui étaient observés dans les années 1990 lorsque les pionniers néerlandais avaient élaboré un protocole expérimental de prise en charge médicale de ces mineurs (8): il existe depuis 10 à 15 ans une surreprésen-

tion de comorbidités psychiatriques chez ces jeunes, et tout particulièrement des troubles anxiodépressifs, des troubles du spectre autistique, des troubles du comportement alimentaire, des troubles de la personnalité « état-limite », ainsi que des idéations suicidaires et des antécédents d'abus physiques, psychiques et sexuels (2, 8-13).

En effet, nombre de jeunes en détresse devant les enjeux physiques et psychiques inhérents à la puberté cherchent une solution à leur souffrance (14), dont le projet de changement d'identité de genre ou/et de sexe offre souvent une espérance illusoire. Il existe actuellement dans la population générale, mais aussi dans le monde médical

et de la psychologie, une grande mésinterprétation des angoisses des jeunes liées à la puberté (12,15-17), et ce, sous l'influence des réseaux sociaux, de la militance, du « politiquement correct », et de l'offre du marché.

Le *Dutch Protocol*, basé sur le blocage de la puberté par agonistes de la gonadolibérine (GnRHa), suivi ultérieurement de l'administration d'hormones croisées, s'est répandu au niveau international pour la prise en charge de ces mineurs qui attribuent leur détresse à leur sexe ou/et à leur genre, et ce selon les recommandations de la WPATH (*World Professional Association for Transgender Health*) et de l'*Endocrine Society* (ES) (8,18,19). Cependant, les résultats issus des revues systématiques des preuves¹ – revues systématiques communiquées récemment par la *Cass Review* (20,21) et par un rapport sénatorial en France (22) – confirment d'une part l'absence de fondements rigoureux pour justifier l'utilisation d'un tel protocole de prise en charge des mineurs, et d'autre part que les lignes directrices promues par la WPATH et l'ES manquent elles-mêmes de rigueur et d'intégrité (5, 7, 13, 23–28). Après avoir développé ces différents points, nous concluons sur les recommandations de prise en charge de ces jeunes patients formulées par le NHS suite à la *Cass Review* et le rapport sénatorial Français, et reprises récemment par la Société Européenne de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (ESCAP) (29).

ORIGINES ET ABSENCE DE PREUVES DU DUTCH PROTOCOL

Le protocole de traitement médical des enfants et adolescents souffrant de dysphorie de genre – appelé *Dutch Protocol* en raison de son origine – a émergé de la collaboration entre le professeur de psychologie d'Utrecht, Peggy T. Cohen-Kettenis, en partenariat avec l'endocrinologue pédiatrique Henriette A. Delamarre-van de Waal et le centre de prise en charge des transsexuels adultes du *Vrije Universiteit Amsterdam Center* (8). La validité de l'intervention et son adoption ultérieure de façon internationale reposent sur seulement deux études (30,31).

Peu de praticiens et de patients le savent : la première étude (30) se réfère à une cohorte de 70 cas traités par bloqueurs de puberté et la seconde se réfère à un sous-groupe de ces mêmes cas après une chirurgie de réassignation (31). L'équipe néerlandaise avait également omis

de publier que, dans cette cohorte de 70 patients, un patient était décédé des complications chirurgicales d'une vaginoplastie. En effet, le blocage de la puberté n'ayant pas permis le développement suffisant des organes génitaux externes pour effectuer une vaginoplastie, celle-ci a dû être complétée par une greffe de tissu colique qui s'est nécrosée (8).

Le protocole a été adopté par de nombreux pays, malgré le très faible échantillonnage de ces deux études ayant mis au point ce dispositif médical de prise en charge. Ensuite, celui-ci s'est vu être prescrit hors des critères d'éligibilité qui avaient été au départ définis, même par les pionniers de ce protocole (8,18,19).

À ce jour, la validité de ce protocole a été infirmée car non reproductible (8, 18, 19). En effet, lorsque le *Gender Identity Development Service* (GIDS) de la *Tavistock Clinic* à Londres a rendu publics les résultats relatifs à la cohorte de ses patients traités par bloqueurs de puberté, la comparaison avec les résultats des Néerlandais a montré une absence complète de reproductibilité des résultats entre les deux études (8, 18,19). Le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) a réalisé en 2020, pour le NHS, deux revues systématiques : l'une sur les bloqueurs de puberté (32) et l'autre sur les hormones sexuelles croisées (33). La qualité globale des preuves analysée selon le système GRADE a été classée avec une « certitude très faible », soulignant ainsi une absence de bénéfice clinique significatif sur la dysphorie de genre et sur la santé mentale en général par la mise en œuvre de ce protocole de traitement.

Des chercheurs allemands ont réalisé une revue systématique des études publiées de juillet 2020 à juillet 2023 (34) en reprenant la procédure utilisée par le NICE, pour conclure également qu'il n'existe actuellement aucune preuve d'un rapport coût-efficacité suffisant pour soutenir l'utilisation des bloqueurs de puberté et d'hormones croisées chez les mineurs présentant une dysphorie de genre par rapport à une ou plusieurs interventions psychosociales, à une simple transition sociale vers le genre préféré ou à l'absence d'intervention (34).

Le rapport final mandaté par le NHS, publié début avril 2024, dit *Cass Review* (20), élaboré après quatre années à partir des revues systématiques de preuves, « fournit une évaluation cinglante de l'approche fondée sur l'affirmation du genre en général, et du modèle de soins en clinique du

¹ Une revue systématique des preuves (*Systematic Evidence Review*) est « un examen d'une question clairement formulée qui utilise des méthodes systématiques et reproductibles pour identifier, sélectionner, synthétiser et évaluer de manière critique toutes les recherches pertinentes qui répondent à des critères d'éligibilité prédéfinis pour répondre à une question de recherche donnée, et pour collecter et analyser les données des études qui sont incluses dans la revue. Elle ne doit pas être confondue avec une revue générale dans laquelle la recherche bibliographique n'est en général pas exhaustive et qui représente plus l'opinion d'un expert ou d'un groupe d'experts. » [Nambiemma et al., La revue systématique et autres types de revue de la littérature : qu'est-ce que c'est, quand, comment, pourquoi ? *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 82 (2021) 539-552. DOI : 10.1016/j.admp.2021.03.004].

Pour toute information sur la méthodologie relative aux revues systématiques de preuves, nous renvoyons à [Zaugg et al. Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques. *Santé Publique* 2014/5 ; 26 : 655-67, DOI 10.3917/spub.145.0655.]

genre, qui a rendu opérationnelle cette approche de prise en charge d'interventions de réassignation sexuelle » (21) chez les mineurs. Le NHS a suspendu l'usage de ce protocole en routine au Royaume-Uni, suivant ainsi d'autres pays européens comme la Finlande et la Suède.

Ensuite, c'est au tour de la Société européenne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (ESCAP) (29,35) – regroupant 36 sociétés de psychiatrie dont les deux sociétés belges, flamandes (VVK) et francophone (SBFPDAEA)² – de statuer sur la question le 27 avril 2024 (29). L'ESCAP souligne l'importance de ne pas promouvoir ces traitements expérimentaux et invasifs sans effets psychosociaux prouvés et d'adhérer au « *primum non nocere* » au vu de « la faible fiabilité et de l'instabilité du diagnostic de dysphorie de genre chez l'enfant au fil du temps » (35). L'ESCAP n'exclut pas la possibilité qu'un petit nombre d'enfants puisse bénéficier de réassignations de genre, tout en reconnaissant l'actuel manque de recherches de qualité sur le long cours pour en déterminer le rapport risque/bénéfices (29,35).

Tant les revues systématiques de la *Cass Review* (5,7,13,20,23-28), que l'étude allemande(34), le rapport sénatorial français(22) et désormais l'ESCAP(29) pointent le fait que la plupart des études réalisées par les centres spécialisés mettant en évidence des effets favorables de ces traitements souffrent de graves lacunes méthodologiques (faible échantillonnage, absence de groupe contrôle, prise en compte insuffisante de variables, présence de nombreux biais, absence de validité des critères d'évaluation, etc.).

Malgré ces recommandations, la Belgique voit s'élargir le nombre de centres spécialisés prodiguant des soins « d'affirmation de genre » (*gender affirming care*), tout en annonçant octroyer des budgets supplémentaires aux cliniques dédiées³. Dans le même temps, l'utilisation de GnRHa, auparavant limitée aux hôpitaux universitaires, peut désormais être remboursée sur simple prescription médicale. Les chiffres relatifs à l'augmentation de la prescription de GnRHa chez les mineurs sont en augmentation, et ce de manière plus rapide ces cinq dernières années, comme le confirme l'agence inter-mutualistique (Annexe 1).

Comment comprendre ces paradoxes ?

L'INFILTRATION DE LA MILITANCE, LE « POLITIQUEMENT CORRECT » : DES PRISES EN CHARGE BASÉES SUR UNE PRÉTENDUE « JUSTICE SOCIALE » PLUTÔT QUE SUR DES PREUVES

L'activisme pour la reconnaissance des droits des personnes transsexuelles adultes s'est confondu avec le droit d'accès aux traitements pour les mineurs. Il a abouti lors de la 7^e révision des critères de prise en charge de la WPATH à ne plus soutenir la mise en place d'un tiers médical en tant que « *gatekeeper* » décidant du bien-fondé ou non de l'administration d'un tel protocole de traitement. En effet, la fonction d'évaluation et de garant qui incombait aux professionnels de la santé mentale a été déclassée (14). Les spécialistes du genre ont épousé le modèle de réponse affirmative en reconnaissant comme valide l'« autodétermination » du jeune.

Les mouvements activistes en faisant émerger cette notion d'« autodétermination », ont décidé que seul le patient sait ce qui est bon pour lui, même dès le plus jeune âge : ne pas lui administrer le traitement qui lui permettrait de correspondre à son vœu serait une discrimination, voire pire, de la *transphobie*. À Londres, bien avant l'ouverture du GIDS (*Gender Identity Development Service*) à la Clinique Tavistock, c'est sous la pression de collectifs de parents, devenus activistes, notamment « *Mermaids* » et « *GIRES* » (*Gender Identity Research and Education Society*) qu'a émergé le concept de « *transphobie* » pour décrire les cliniciens prudents qui refusaient l'approche affirmative de genre(8). En effet, ceux-ci privilégiaient, comme dans le passé, la « *watch and wait approach* »(36) autrement dit une approche par la psychothérapie et la prise en charge holistique, sans intervention hormonale avant l'âge adulte.

Mais cette confusion induite par l'activisme « trans » va plus loin : ceux qui prendraient le temps d'explorer et de travailler avec l'enfant et sa famille les motifs de sa demande de changement de genre ou de sexe, risqueraient d'être accusés de pratiquer une « thérapie de conversion ». C'est d'ailleurs sous leur pression que s'est ouvert le GIDS à la clinique Tavistock, sous la direction de Polly Carmichael, initiant l'approche « affirmative » des jeunes patients. C'est l'absence d'évaluation et de soins suffisants chez ces patients, ainsi que la co-occurrence, chez eux, de pathologies psychiatriques insuffisamment traitées(19), qui a provoqué le scandale actuel.

² Nous renvoyons aux sites Internet de ces associations : <https://www.escap.eu/members/belgium-flemish>, et <https://www.escap.eu/members/belgium-french>.

³ Nous renvoyons à l'article de la Libre Belgique du 11 décembre 2023 : <https://www.lalibre.be/belgique/societe/2023/12/11/la-belgique-veut-deployer-des-centres-hospitaliers-pour-personnes-transgenres-dans-tout-le-pays-ZCMCQ5RBPRBHPDCC2LJPVLUNQ/>

Ce scandale n'a pas émergé qu'à la clinique Tavistock. De nombreux pays ont tiré la sonnette d'alarme, que ce soit aux USA, au Canada, et même aux Pays-Bas⁴.

Cette alarme a elle-même atteint la WPATH (37). En effet, La *Society for Evidence-based Gender Medicine* (SEGM) a fait part le 29 juin 2024 lors d'un congrès international à Paris, d'une fraude scientifique majeure de la WPATH : des documents divulgués dans le cadre d'une enquête judiciaire en cours ont mis en exergue que les dirigeants de la WPATH ont interféré avec la production d'examen systématiques qu'ils avaient commandés au *Evidence-Based Practice Center* (EPC) de l'Université Johns Hopkins en 2018. La WPATH exigeait d'avoir autorité pour influencer les conclusions de l'équipe d'EPC, avec le pouvoir de rejeter les publications qui n'auraient pas été dans le sens de leurs conclusions attendues⁵.

La *Cass Review*, au travers des revues systématiques qu'elle étudie, indique tant la faible qualité que le manque d'indépendance des guidelines de la WPATH, de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) et de l'*Endocrine Society* (ES) (20,21). En effet, une équipe indépendante de méthodologistes a évalué toutes les *guidelines* et recommandations de traitements qu'elles fournissent en utilisant la méthodologie AGREE II internationalement reconnue. L'étude révèle un manque d'indépendance flagrant dans la rédaction des lignes directrices, et des références circulaires : une ligne directrice non fondée sur des données probantes a été utilisée pour justifier la recommandation d'une autre ligne directrice non fondée sur des données probantes, et ainsi de suite (20,21). Émettre des *guidelines* et des recommandations fortes pour la transition médicale de jeunes sur une base de données de faible qualité a été considéré comme inquiétant et relayé dans l'article du *British Medical Journal* consacré à cet aspect spécifique des résultats de l'examen de la *Cass Review* (38).

Mais ce n'est pas tout. Les mouvements activistes sont allés jusqu'à infiltrer l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En décembre 2023, celle-ci a déclaré mettre en place un groupe de travail afin de définir les *guidelines* pour la santé des personnes « trans ». SEGM et de nombreuses autres associations médicales ont émis d'importantes remarques sur les déclarations de l'OMS. Elles ont pointé d'une part la composition biaisée des groupes « d'experts » (uniquement composés de promoteurs de l'« affirmation du genre », certains officiellement affichés comme activistes avec absence de divulgation correcte de leurs conflits

d'intérêt, sans aucun membre qui défende une approche holistique), et d'autre part, le temps de délai de consultation publique et du processus inadéquats par rapport aux usages officiels de l'OMS (39).

Finalement, l'OMS s'est rétractée, en annonçant le 15 janvier 2024 (40) que les *guidelines* qu'elle émettra porteront exclusivement sur les traitements des adultes et qu'aucune recommandation pour les enfants ou les adolescents ne sera émise car les évidences scientifiques de l'approche affirmative sont trop incertaines. De plus, la composition du groupe d'experts a été modifiée et le calendrier du processus d'élaboration des lignes directrices prolongé.

COMPRENDRE L'EXPLOSION DU DIAGNOSTIC DE « DYSPHORIE DE GENRE » CHEZ LES MINEURS : L'APPLICATION DU DUTCH PROTOCOL À UNE MAUVAISE POPULATION ?

Tant la *Cass Review* (20) que le rapport sénatorial français (22) suggèrent qu'il faut reconnaître que les problèmes de santé mentale de la « génération Z » (nés après 1995) sont probablement à l'origine du phénomène actuel d'identification « trans » chez les jeunes. Par ailleurs, l'invention et la mise en place du *Dutch Protocol* ont probablement contribué à l'augmentation rapide de l'expression de l'angoisse de sexualité pubertaire (17) des jeunes au travers du diagnostic de « dysphorie de genre » (13, 20,21). Il s'agirait d'un idiome culturel de détresse, d'une « manière d'exprimer de la détresse qui [...] propose des manières collectives et partagées d'éprouver et de parler de préoccupations personnelles ou sociales » (15,16,17).

La dégradation de la santé mentale des jeunes en Belgique, et ailleurs en Occident, n'est plus à démontrer. Elle est à mettre en lien avec plusieurs facteurs, tels que les mutations sociétales importantes des cinquante dernières années, les changements éducatifs tournés vers l'éducation « positive » n'apprenant plus aux enfants à devoir tolérer la frustration inhérente à la vie en société, l'inflation de l'individualisme, la surconsommation et l'accès démesuré aux écrans... Tout cela créant un contexte dans lequel est « vendu » aux jeunes générations le fait qu'ils ont droit à tout, que tout est possible; contexte faisant le lit de nombreuses décompensations psychiatriques à l'adoles-

⁴ Nous renvoyons à ce titre à différents articles et reportages publiés dans la presse grand public internationale: Aux USA : <https://www.thefp.com/p/i-thought-i-was-saving-trans-kids>; Au Canada : <https://ici.radio-canada.ca/tele/enquete/site/episodes/864008/episode-du-jeudi-29-fevrier-2024>; Au Québec : <https://ici.radio-canada.ca/recit-numerique/8610/transition-genre-testosterone-choix-dysphorie-sante-mentale>; Aux Pays-Bas : <https://www.genderclinicnews.com/p/in-the-dark>.

⁵ Cfr. l'intervention de SEGM lors de ce colloque : https://www.youtube.com/watch?v=kj_laTRcgdA, et la publication de ces informations auxquelles sont faites référence : <https://segm.org/The-Economist-WPATH-Research-Trans-Medicine-Manipulated>.

cence lorsque ces jeunes seront confrontés aux exigences du réel et aux irréductibles de la condition humaine.

Ce sont ces mêmes jeunes qui traverseront d'autant plus difficilement la puberté et l'incertitude due aux mutations psychiques et physiques associées, cherchant sur les réseaux sociaux – entre autres – de multiples tentatives d'explications et de solutions à leur mal-être, jusqu'à celle de changer de genre ou/et de sexe.

L'activisme ambiant, ayant infiltré jusqu'aux écoles et hôpitaux, comme ce fut le cas à la clinique Tavistock, ou même certains médecins et psychologues indépendants, a largement renforcé ce phénomène. Ces médecins indépendants sont alors référencés par les associations militantes comme « LGBTQIA+ Friendly » ou « safe », et sont souvent des prescripteurs rapides de traitements hormonaux avec peu ou pas d'évaluation préalable.

Pourtant, les pédopsychiatres qui défendent une approche holistique en se décalant d'une approche « affirmative » du genre, ne font que trop souvent le constat que ces jeunes se revendiquant « trans » sont dans une tentative d'échappatoire à ce qu'ils ne peuvent supporter de leur condition. Autrement dit une solution « créativement inadaptée »(14), pour exprimer une détresse aux angoisses de sexualité pubertaires (17). C'est dans ce contexte qu'a pu être observée par la chercheuse américaine Lisa Littman la « *Rapid Onset Gender Dysphoria* » (ROGD), c'est-à-dire la « dysphorie de genre à apparition rapide », chez ces adolescents (2, 6, 9, 10, 12, 16, 36, 41).

Le fait que le *Dutch Protocol* soit actuellement appliqué à des patients auquel il n'était pas indiqué à l'origine, est un problème mondial. La *Cass Review* souligne la très grande disparité des trajets de prise en charge dans les cliniques de genre en Europe, tant dans la composition de leurs équipes que dans leurs méthodes d'évaluation, mais également dans leur prise en charge des comorbidités psychiatriques associées (5, 20).

CONCLUSIONS

La récupération politique et militante de la dysphorie de genre chez les mineurs, génère encore souvent angoisse, voire muselage ou démission chez les cliniciens, même chez ceux qui questionnent l'approche d'« affirmation du genre » dans leur for intérieur. C'est dramatique, car on ne peut nier l'évidence des preuves systématiques fournies par la *Cass Review* (20), et par conséquent leurs recommandations relayées par l'ESCAP dont la Belgique fait partie (29).

Ainsi que le souligne le rédacteur en chef du *British Medical Journal* (42) à l'occasion de la sortie de la *Cass Review* : « la médecine du genre actuelle repose sur des fondations fragiles (43) [...], offrir des traitements sans une

compréhension adéquate des bénéfices et dangers n'est pas éthique. [...] Tout cela est d'autant plus important que les traitements ne sont pas anodins; les bloqueurs de puberté et les thérapies hormonales sont des interventions majeures qui changent la vie. Pourtant, [des] preuves peu concluantes et inacceptables ont été utilisées pour élaborer des lignes directrices cliniques influentes, telles que celles de la WPATH, qui ont elles-mêmes été reprises en cascade dans l'élaboration de lignes directrices ultérieures au niveau international [...]. Une approche interventionniste en spirale, dans le contexte d'un manque de données probantes, revient à surmédicaliser les soins prodigués aux jeunes vulnérables. [...] Selon le rapport Cass, une focalisation trop étroite sur la dysphorie de genre a négligé d'autres caractéristiques et n'a pas permis de fournir un modèle de soins holistique. Les soins liés au genre sont devenus surspécialisés alors qu'une approche plus générale et multidisciplinaire était nécessaire [...]. Cet échec est révélateur d'un échec sociétal dans le domaine de la santé des enfants et des adolescents » (42).

Nous évoquerons ci-dessous les conclusions émises par la Société Européenne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (ESCAP) à la lumière de ces développements scientifiques mis à jour. Celles-ci ont été reprises par la *Society for Evidence-based Gender Medicine* (SEGM) (35) qui les résume en soulignant les points principaux :

- ▶ *D'abord « un principe de « non-malfaisance »* : ne pas utiliser, en dehors d'un environnement de recherche, des interventions expérimentales ayant des effets potentiellement irréversibles ou des interventions dont les conséquences à long terme sont inconnues; ne pas adopter prématurément de nouvelles pratiques sans preuves suffisantes; ne pas poursuivre des pratiques dépassées qui pourraient ne pas être dans l'intérêt supérieur du patient.
- ▶ *Ensuite un principe de bienfaisance* : adopter des interventions médicales présentant un rapport avantages/inconvénients favorable; tenir compte du rapport avantages/inconvénients de l'absence d'interventions médicales; assurer un diagnostic et un traitement adéquats des troubles psychiatriques co-existants; assurer une évaluation diagnostique complète de la dysphorie de genre au lieu de s'appuyer uniquement sur l'auto-évaluation des enfants et des adolescents.
- ▶ *Ensuite un principe d'autonomie* : impliquer les mineurs dans les processus de prise de décision concernant leurs soins d'une manière adaptée à leur âge et à leur développement, en évaluant leur capacité à consentir; adopter un processus de consentement éclairé adéquat pour les décisions qui peuvent durer toute la vie et être irréversibles, en veillant à ce que les enfants et les adolescents soient en mesure d'exprimer leur opinion et de donner leur avis.

- *Enfin, un principe de justice* : garantir l'accès à des informations fiables et actualisées, à une évaluation et à un traitement de la dysphorie de genre, ainsi que pendant la transition ou la détransition; adopter des mesures de précaution égales pour tous; et protéger les droits des enfants et des jeunes en tant que groupe se trouvant dans une phase de développement particulièrement vulnérable.

L'ESCAP insiste pour que « les interventions nouvelles et expérimentales liées à la dysphorie de genre soient différenciées du traitement clinique de routine et soient effectuées exclusivement dans le cadre de protocoles d'intervention observationnels documentés ou d'essais de recherche, en sauvegardant les normes de recherche sur les participants pédiatriques et les populations vulnérables (par exemple, respecter la norme de préjudice minimal; garantir un processus de consentement éclairé adéquat en fonction non seulement de l'âge du sujet, mais aussi de son développement cognitif, émotionnel et social; garantir des recherches antérieures sur des modèles animaux et la population adulte lors de l'utilisation d'interventions expérimentales; respecter le principe de précaution lors de l'utilisation d'interventions expérimentales) » (29).

L'ESCAP invite « l'UE à mettre en place un cadre ou un registre d'études qui devrait inclure les patients actuellement traités, les patients ne recevant pas de traitement et ceux qui ont interrompu le traitement, afin de mieux comprendre les résultats des différentes voies de traitement, y compris les effets cognitifs, psychologiques et physiologiques » (29).

L'ESCAP insiste également sur le fait que l'on doit retirer un « apprentissage actif de toutes les failles potentielles du passé dans la gestion des enfants et des adolescents atteints de dysphorie de genre, afin de prévenir les violations des normes cliniques, scientifiques et éthiques existantes » (29).

L'ESCAP demande instamment que « les résultats des recherches soient publiés uniquement sur la base de critères de qualité et non sur la base de leurs résultats », car elle est préoccupée par le biais de publication selon lequel les études faisant état de résultats favorables à la transition des jeunes sont fréquemment publiées et citées, même si elles sont profondément défectueuses sur le plan méthodologique (35).

Pour terminer, nous citerons les conclusions publiées début mai 2024, de la 128^e assemblée médicale allemande(44), qui a adopté une résolution sur les « soins d'affirmation du genre » pour les jeunes. Cette résolution, votée par la majorité des médecins délégués (120 voix pour, 47 contre et 13 abstentions), stipule ce qui suit:

« La 128^e Assemblée médicale allemande 2024 demande au gouvernement fédéral de n'autoriser les bloqueurs de puberté, les thérapies hormonales de changement de sexe ou la chirurgie de réassignation de genre chez les jeunes de moins de 18 ans souffrant d'incongruence de genre (IG) ou de dysphorie de genre (GD) que dans le cadre d'études scientifiques contrôlées et avec la participation d'une équipe multidisciplinaire et d'un comité d'éthique clinique, et après un diagnostic médical, en particulier psychiatrique, et le traitement de tout trouble mental. Les résultats thérapeutiques de ces interventions doivent faire l'objet d'un suivi sociologique, médical, psychiatrique de l'enfant et de l'adolescent, social et psychologique sur une période d'au moins dix ans et les résultats de l'évaluation doivent être intégrés dans la révision de la "Directive sur l'incongruence de genre et la dysphorie de genre dans l'enfance et l'adolescence : diagnostic et traitement"» (44).

Il apparaît donc capital que la prise en charge de ces jeunes en Belgique s'aligne sur l'évidence des preuves systématiques, tout comme l'ont déjà indiqué des cliniciens de la KUL (45), basées sur les recommandations élaborées par la *Cass Review* (20), confirmées par le rapport sénatorial français (22), et relayées par la Société Européenne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (29).

RÉFÉRENCES

1. Aitken M, Steensma T, Blanchard R, *et al.* Evidence for an Altered Sex Ratio in Clinic-Referral Adolescents with Gender Dysphoria. *J Sex Med.* 2015; 12. Doi: [10.1111/jsm.12817](https://doi.org/10.1111/jsm.12817)
2. Kaltiala-Heino R, Sumia M, Työlajärvi M, Lindberg N. Two years of gender identity service for minors: overrepresentation of natal girls with severe problems in adolescent development. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2015; 9:9. Doi:[10.1186/s13034-015-0042-y](https://doi.org/10.1186/s13034-015-0042-y)
3. Zhang Q, Rechler W, Bradlyn A, *et al.* Changes in Size and Demographic Composition of Transgender and Gender Non-Binary Population Receiving Care at Integrated Health Systems. *Endocr Pract.* 2021 May;27(5):390-395. Doi: [10.1016/j.eprac.2020.11.016](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.11.016)
4. Elkadi J, Chudleigh C, Maguire AM, Ambler GR, Scher S, Kozłowska K. Developmental Pathway Choices of Young People Presenting to a Gender Service with Gender Distress: A Prospective Follow-Up Study. *Children.* 2023; 10(2):314. Doi: [10.3390/children10020314](https://doi.org/10.3390/children10020314)
5. Hall R, Taylor J, Heathcote C, Langton T, Hewitt CE, Fraser L. Gender services for children and adolescents across the EU-15+ countries: an online survey. *Arch Dis Child.* 2024; [archdischild-2023-326348](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326348). Doi: [10.1136/archdischild-2023-326348](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326348)
6. Sapir L, Littman L, Biggs M. The U.S. Transgender Survey of 2015 Supports Rapid-Onset Gender Dysphoria: Revisiting the "Age of Realization and Disclosure of Gender Identity Among

- Transgender Adults." *Arch Sex Behav.* 2024;53(3):863–8. Doi: [10.1007/s10508-023-02754-9](https://doi.org/10.1007/s10508-023-02754-9)
7. Taylor J, Hall R, Langton T, Fraser L, Hewitt CE. Care pathways for children and adolescents referred to specialist gender services: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2024 Apr 9;archdischild-2023-326760. Doi: [10.1136/archdischild-2023-326760](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326760)
 8. Biggs M. The Dutch Protocol for Juvenile Transsexuals: Origins and Evidence. *J Sex Marital Ther.* 2023; 49(4):348–68. Doi: [10.1080/0092623X.2022.2121238](https://doi.org/10.1080/0092623X.2022.2121238)
 9. Bechard M, Vanderlaan D, Wood H, Wasserman L, Zucker K. Psychosocial and Psychological Vulnerability in Adolescents with Gender Dysphoria: A "Proof of Principle" Study. *J Sex Marital Ther.* 2016; 43. Doi: [10.1080/0092623X.2016.1232325](https://doi.org/10.1080/0092623X.2016.1232325)
 10. Ruuska S-M, Tuisku K, Holttinen T, Kaltiala R. All-cause and suicide mortalities among adolescents and young adults who contacted specialised gender identity services in Finland in 1996–2019: a register study. *BMJ Ment Health.* 2024;27:e300940. Doi: [10.1136/bmjment-2023-300940](https://doi.org/10.1136/bmjment-2023-300940)
 11. Rawee P, Rosmalen JGM, Kalverdijk L, Burke SM. Development of Gender Non-Contentedness During Adolescence and Early Adulthood. *Arch Sex Behav.* 2024 Feb 27. Doi: [10.1007/s10508-024-02817-5](https://doi.org/10.1007/s10508-024-02817-5)
 12. Hutchinson A, Midgen M, Spiliadis A. In Support of Research Into Rapid-Onset Gender Dysphoria. *Arch Sex Behav.* 2019; 49. Doi: [10.1007/s10508-019-01517-9](https://doi.org/10.1007/s10508-019-01517-9)
 13. Taylor J, Hall R, Langton T, Fraser L, Hewitt CE. Characteristics of children and adolescents referred to specialist gender services: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2024 Apr 9;archdischild. 2023-326681. Doi: [10.1136/archdischild-2023-326681](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326681)
 14. Levine SB. Reflections on the Clinician's Role with Individuals Who Self-identify as Transgender. *Arch Sex Behav.* 2021; 50(8):3527–36. Doi: [10.1007/s10508-021-02142-1](https://doi.org/10.1007/s10508-021-02142-1)
 15. Koener B, Eliacheff C, Dechéne S, Ledrait A, Masson C, Cognet-Kayem A. Un colloque exceptionnel. Sur la transidentité des mineurs (Finlande, juin 2023). *Carnet PSY.* 2023; 265(8):31–3. Doi: [10.3917/lcp.265.0031](https://doi.org/10.3917/lcp.265.0031)
 16. Masson C, Ledrait A, Cognet A, Athéa N. De la transidentité à la transidentification. Déclenchement rapide de la « dysphorie de genre » chez des adolescents confrontés au malaise pubertaire. *L'Évolution Psychiatr.* 2023 Mar; Doi: [10.1016/j.evo-psy.2023.02.002](https://doi.org/10.1016/j.evo-psy.2023.02.002)
 17. Szałmowicz J, Masson C, Eliacheff C, Grignon P, Delcourt T. L'angoisse de sexualité pubertaire (ASP). Une nouvelle proposition clinique. *Psychiatrie française*, 2024, Clinique de la Relation. A la recherche d'une nouvelle sémiologie. (hal-04578841).
 18. Biggs M. Gender Dysphoria and Psychological Functioning in Adolescents Treated with GnRHa: Comparing Dutch and English Prospective Studies. *Arch Sex Behav.* 2020; 49(7):2231–6. Doi: [10.1007/s10508-020-01764-1](https://doi.org/10.1007/s10508-020-01764-1)
 19. Biggs DM. The Tavistock's Experiment on with Puberty Blockers. Version 1.0.1, 29 July 2019. Available from: https://users.ox.ac.uk/~sfos0060/Biggs_ExperimentPubertyBlockers.pdf
 20. Final Report – The Cass Review. 2024 Apr 10; Available from: <https://cass.independent-review.uk/home/publications/final-report/>
 21. SEGM. The Final Cass Review and the NHS England Response. 2024 Apr 10; Available from: <https://segm.org/Final-Cass-Report-2024-NHS-Response-Summary>
 22. Rapport - La transidentification des mineurs. Sénat Les Républicains; 2024 Mar; Available from: <https://lesrepublicains-senat.fr/wp-content/uploads/2024/03/RAPPORT-SUR-LA-TRANSIDENTIFICATION-DES-MINEURS-18.03.2024-avec-compression.pdf>
 23. Taylor J, Hall R, Heathcote C, Hewitt CE, Langton T, Fraser L. Clinical guidelines for children and adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review of recommendations (part 2). *Arch Dis Child.* 2024; archdischild-2023-326500. Doi: [10.1136/archdischild-2023-326500](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326500)
 24. Heathcote C, Taylor J, Hall R, et al. Psychosocial support interventions for children and adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2024; archdischild-2023-326347. Doi: [10.1136/archdischild-2023-326347](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326347)
 25. Taylor J, Hall R, Heathcote C, Hewitt CE, Langton T, Fraser L. Clinical guidelines for children and adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review of guideline quality (part 1). *Arch Dis Child.* 2024; archdischild-2023-326499. Doi: [10.1136/archdischild-2023-326499](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326499)
 26. Hall R, Taylor J, Hewitt CE, et al. Impact of social transition in relation to gender for children and adolescents: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2024; archdischild-2023-326112. Doi: [10.1136/archdischild-2023-326112](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326112)
 27. Taylor J, Mitchell A, Hall R, Langton T, Fraser L, Hewitt CE. Masculinising and feminising hormone interventions for adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2024; archdischild-2023-326670. Doi: [10.1136/archdischild-2023-326670](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326670)
 28. Taylor J, Mitchell A, Hall R, et al. Interventions to suppress puberty in adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2024; archdischild-2023-326669. Doi: [10.1136/archdischild-2023-326669](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326669)
 29. Radobuljac MD, Grošelj U, Kaltiala R, et al. ESCAP statement on the care for children and adolescents with gender dysphoria: an urgent need for safeguarding clinical, scientific, and ethical standards. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2024 Apr 27. Doi: [10.1007/s00787-024-02440-8](https://doi.org/10.1007/s00787-024-02440-8)
 30. De Vries ALC, Steensma TD, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Puberty Suppression in Adolescents With Gender Identity Disorder: A Prospective Follow-Up Study. *J Sex Med.* 2011; 8(8):2276–83. Doi: [10.1111/j.1743-6109.2010.01943.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01943.x)
 31. De Vries ALC, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar ECF, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Young Adult Psychological Outcome After Puberty Suppression and Gender Reassignment. *Pediatrics.* 2014; 134(4):696–704. Doi: [10.1542/peds.2013-2958](https://doi.org/10.1542/peds.2013-2958)
 32. Evidence review: Gonadotrophin releasing hormone analogues for children and adolescents with gender dysphoria. NICE; October 2020; Available from: https://cass.independent-review.uk/wp-content/uploads/2022/09/20220726_Evidence-review_GnRH-analogues_For-upload_Final.pdf
 33. Evidence review: Gender-affirming hormones for children and adolescents with gender dysphoria. NICE; October 2020; Available from: https://cass.independent-review.uk/wp-content/uploads/2022/09/20220726_Evidence-review_Gender-affirming-hormones_For-upload_Final.pdf
 34. Zepf FD, König L, Kaiser A, et al. Beyond NICE: Aktualisierte systematische Übersicht zur Evidenzlage der Pubertätsblockade und Hormongabe bei Minderjährigen mit Geschlechtsdysphorie. *Z Für Kinder- Jugendpsychiatrie Psychother.* 2024;52(3):167-187; Epub 2024 Feb 27; Doi: [10.1024/1422-4917/a000972](https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000972)
 35. SEGM. The European Society of Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP) Policy Statement on Youth Gender Dysphoria. 2024 May 6; Available from: <https://segm.org/Child-Adolescent-Psychiatry-Europe-ESCAP-Gender-Dysphoria-Incongruence-Policy-Statement-2024>
 36. Zucker K. The myth of persistence: Response to "A critical commentary on follow-up studies and 'desistance' theories about transgender and gender non-conforming children" by Temple Newhook et al. (2018). *Int J Transgenderism.* 2018; 19(2): 231–245. Doi: [10.1080/15532739.2018.1468293](https://doi.org/10.1080/15532739.2018.1468293)
 37. Huggs M. The WPATH Files-Pseudoscientific surgical and hormonal experiments on children, adolescents, and vulnerable adults. *Environmental Progress.* 2024 Mar 4; Available from: <https://environmentalprogress.org/big-news/wpath-files>
 38. Dyer C. Guidelines on gender related treatment flouted standards and overlooked poor evidence, finds Cass review. *BMJ.* 2024 Apr 9; 385:q820. Doi: [10.1136/bmj.q820](https://doi.org/10.1136/bmj.q820)

39. SEGM. The World Health Organization Announces Transgender Guideline Plans. 2023 Dec 23; Available from: <https://segm.org/world-health-organization-transgender-guidelines>
40. WHO. Extended deadline for feedback on development of a WHO guideline on the health of trans and gender diverse people. 2024 Jan 15; Available from: <https://www.who.int/news/item/15-01-2024-extended-deadline-for-feedback-on-who-development-of-a-guideline-on-the-health-of-trans-and-gender-diverse-people>
41. Zucker K. Adolescents with Gender Dysphoria: Reflections on Some Contemporary Clinical and Research Issues. Arch Sex Behav. 2019 Oct;48(7):1983-1992. Doi: [10.1007/s10508-019-01518-8](https://doi.org/10.1007/s10508-019-01518-8)
42. Abbasi K. The Cass review: an opportunity to unite behind evidence informed care in gender medicine. BMJ. 2024;385: q837. Doi: [10.1136/bmj.q837](https://doi.org/10.1136/bmj.q837)
43. Cass H. Gender medicine for children and young people is built on shaky foundations. Here is how we strengthen services. BMJ. 2024; q814. Doi: [10.1136/bmj.q814](https://doi.org/10.1136/bmj.q814)
44. SEGM. The German Medical Assembly Passes a Resolution to Restrict Youth Gender Transitions to Controlled Research Settings. 2024 May 10; Available from: <https://segm.org/German-resolution-restricts-youth-gender-transitions-2024>
45. Vankrunkelsven P, Casteels K, DE Vleminck J. Hoe kunnen we de beste zorg geven aan jongeren die te maken hebben met genderincongruentie? tvgg.be, 2024 April 9; Available from: Doi: [10.47671/TVG.80.24.030](https://doi.org/10.47671/TVG.80.24.030)

AFFILIATIONS

1. Centre pédiatrique pluridisciplinaire RIZA, Bousval, Belgique
2. Médecin généraliste
3. Psychiatre infanto-juvénile, psychanalyste, co-directrice de l'Observatoire La Petite sirène
4. Professeure émérite en Oncologie, Université de Bordeaux, INSERM Unité 1318
5. Agrégée en Sciences physiques, DEA d'astrophysique, co-fondatrice de l'association PAARI (Personnes autistes pour une autodétermination responsable et innovante)
6. Maître de Conférences honoraire en Biologie des Organismes. Université d'Aix-Marseille
7. Pédiatre, Assistant Clinical Professor, Florida State University, USA
8. Pédopsychiatre, cheffe de service de pédopsychiatrie dans le groupe hospitalier HELORA
9. Psychologue clinicien
10. Psychiatre, psychanalyste, Agrégé de l'enseignement supérieur, Vice-président de l'Association Lacanienne Internationale (ALI)
11. Professeur de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, Université de Picardie Jules Verne, psychanalyste, co-directrice de l'Observatoire La Petite sirène

CORRESPONDANCE

Dr Beryl Koener
 Centre pédiatrique pluridisciplinaire RIZA
 Avenue des Combattants 29
 B-1470 Bousval

ANNEXE 1. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS MINEURS EN BELGIQUE S'ÉTANT VU PRESCRIRE DE LA TRIPTORELINE DANS LA PÉRIODE 2006-2022

Année	Nbre de mineurs s'étant vu prescrire de la triptoreline	
	chiffres absolus	par 10,000 mineurs belges
2006	234	1,02
2007	246	1,07
2008	308	1,42
2009	349	1,60
2010	372	1,60
2011	406	1,74
2012	425	1,86
2013	467	2,01
2014	496	2,14
2015	502	2,16
2016	496	2,13
2017	475	2,04
2018	498	2,12
2019	493	2,10
2020	569	2,43
2021	638	2,72
2022	692	3,01

Le présent tableau représente l'évolution du nombre de patients mineurs en Belgique s'étant vu prescrire de la Triptoreline (GnRHa) dans la période 2006-2022.

Ces données ont été recueillies par l'Agence Intermutualistique (IMA-AIM), ont été publiées dans le rapport sénatorial français, et ont été reprises dans une publication internationale : Kozłowska K., Ambler G. R., Dechêne S., Almaraz Almaraz M. C., Eliacheff C., Entwistle K., Esteva de Antonio I., Gómez Gil E., Hofman P., Hunter P., Kaltiala R., Koener B., Landén M., Ledrait A., Maguire A. M., Masson C., O'Malley S., Raven M., Ryan H., ... Scher S. (2024). Evolving national guidelines for the treatment of children and adolescents with gender dysphoria: International perspectives. *Human Systems*, 0(0). <https://doi.org/10.1177/26344041241269298>.

MÉTHODOLOGIE

Description schématique des manipulations de données et analyses statistiques requises
<p>Détermination du nombre de patients, quel que soit le statut de remboursement par l'assurance maladie et invalidité (AMI) pour la triptoreline :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nombre de personnes uniques par an, ayant un <u>âge calculé</u> de moins de 18 ans au moment de la prestation de délivrance de la triptoreline. ▶ Calcul de l'âge avant 2012 : [année et mois de prestation (ss00015)] < [année de naissance + 18 années et 6 mois]. Calcul de l'âge à partir de 2012 : [année et mois de prestation (ss00015)] < [année et mois de naissance + 18 années]

Description générale des données à sélectionner. Les détails figurent dans les documents de sélection des données

SÉLECTION SUR LA BASE DE

Liste de médicaments avec le code ATC « **L02AE04** » (codes CNK = variable SS00135) :

SS00135	DENO_AGG	DENO
676882	DECAPEPTYL	DECAPEPTYL SUSTAINED RELEASE 3,75 MG
733881	DECAPEPTYL	DECAPEPTYL SUSTAINED RELEASE 3,75 MG
749887	DECAPEPTYL	DECAPEPTYL SUSTAINED RELEASE 11,25 MG
759944	DECAPEPTYL	DECAPEPTYL SUSTAINED RELEASE 22,5 MG
788125	DECAPEPTYL	DECAPEPTYL 0,1 MG
1375120	DECAPEPTYL	DECAPEPTYL 0,1 MG
1428143	DECAPEPTYL	DECAPEPTYL SUSTAINED RELEASE 11,25 MG
2713063	DECAPEPTYL	DECAPEPTYL SUSTAINED RELEASE 22,5 MG
793729	SALVACYL	SALVACYL 11,25 MG
2581882	SALVACYL	SALVACYL 11,25 MG
2716884	GONAPEPTYL	GONAPEPTYL DAILY 0,1MG/ML OPL INJ VOORGEVULDE SP 7
3398963	GONAPEPTYL	GONAPEPTYL DEPOT 3,75 MG
7715105	GONAPEPTYL	GONAPEPTYL DEPOT 3,75 MG

ANNÉES

Période de prestation : 2006-2022

Périodes comptables : premier trimestre 2006 – dernier trimestre 2022.

TYPE DE DONNÉES SOURCE

Bases de données **Pharmanet** (distribution par officines publiques) et **Soins de Santé** (distribution par officines hospitalières) :

- ▶ SS00010 (Code d'identification de la personne),
- ▶ SS00015 (Date de prestation/délivrance)
- ▶ SS00135 (Code CNK du médicament)

Base de données **Population** :

- ▶ PP0010 (Code d'identification de la personne)
- ▶ PP0015a (Année de naissance)
- ▶ PP0015b (Mois de naissance) (*)

(*) *A partir de 2012*

Congrès d'hépatogastroentérologie

Cliniques universitaires Saint-Luc - UCLouvain

Le service d'hépatogastroentérologie vous invite au congrès qu'il organise

Le **samedi 18 janvier 2025**
A l'auditoire Central Maisin
Avenue Mounier, 51 1200 Bruxelles

Programme

8h30 Accueil

Première partie modérateurs : *Pr. Géraldine Dahlqvist* et *Pr. Tom Moreels*

9h Les maladies stéatosiques du foie: nouvelle nomenclature, diagnostic et évolution *Pr. Nicolas Lanthier, UCLouvain*

9h30 Foie et alcool : quel dialogue avec le patient et quelle prise en charge ?
Pr. Peter Stärkel, UCLouvain

10h Quel suivi établir après une polypectomie colique ?
Pr. Marc Van Den Eynde, UCLouvain

10h30 Pause-café

Deuxième partie modérateurs : *Dr Marie Armelle Denis* et *Pr. Pierre Deprez*

11h L'*Helicobacter pylori*: quels moyens diagnostiques proposer, quand réaliser une culture et quel traitement prescrire ?
Dr Rodrigo Garces Duran, Clinique Ste-Elisabeth & UCLouvain

11h30 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : nouveaux traitements et suivi optimisé par calprotectine *Pr. Olivier Dewit, UCLouvain*

12h Quand arrêter les inhibiteurs de la pompe à protons ?
Pr. Jan Tack, KULeuven

12h30 Le syndrome de l'intestin irritable : diagnostic et traitement
Pr. Hubert Piessevaux, UCLouvain

13h Déjeuner

Inscription pour le 2 janvier 2025 par email : anne.muylaert@saintluc.uclouvain.be

Montant : 75 euros (gratuit pour les assistants en formation)

Ce prix comprend l'assistance au congrès, un exemplaire de l'issue spéciale du Louvain Médical de janvier reprenant les résumés des présentations, la pause-café et le déjeuner, une place de stationnement au parking Faculté.

Accréditation (rubrique éthique et économie demandée).

Accès Station de métro Alma ou Parking Faculté Sud (Avenue de la Palestre).

Cordialement,

Pr. Nicolas Lanthier et Pr. Hubert Piessevaux

Soutenez Saint-Luc:
rendez-vous sur :
fondationsaintluc.be

Au-delà d'une maladie psychiatrique...

Marine Wanlin¹, Jean-Louis Mariage², Pierre-Arnaud Rogge³, Marie-Odile Bleuzé⁴, Stéphane Dechambre⁵, Laurent Truffaut⁶

More than just a psychiatric illness...

In developed countries, meningeal tuberculosis, with its non-specific clinical presentation, has a low incidence, and early diagnosis is challenging. Based on the clinical suspicion, which must be rapid, the work-up includes cerebrospinal fluid analysis showing hypoglycorrhachia and lymphocytosis features, and should be complemented by imaging studies (preferably magnetic resonance). The diagnostic gold standard remains direct microscopic examination, which requires specifically trained personnel, supplemented by mycobacterial culture, which implies long processing time. Nucleic acid amplification techniques (PCR), which are fast and specific, are not widely available in general practice settings and have poor sensitivity in non-respiratory samples. Skin test and IGRA test may be negative in cases of active and/or severe tuberculosis. To highlight the current challenges in managing extrapulmonary tuberculosis, we report a case of severe meningeal tuberculosis and delayed and difficult diagnosis despite the availability of modern molecular biology diagnostic tools.

KEYWORDS

Meningeal tuberculosis, cerebrospinal fluid, extrapulmonary tuberculosis, mycobacteria

Dans les pays développés, la tuberculose méningée est une entité rare et de diagnostic difficile. Nous rapportons le cas d'une tuberculose méningée sévère avec une présentation psychiatrique au diagnostic retardé et difficile malgré les outils diagnostics modernes de biologie moléculaire. Le diagnostic se base sur une suspicion clinique qui doit être précoce, l'analyse du liquide céphalorachidien (lymphocytose hypoglycorachique) ainsi que sur l'imagerie (la résonance magnétique de préférence). Le diagnostic de certitude est posé par le résultat de la culture, mais la réponse est malheureusement tardive. L'examen direct et les techniques d'amplification d'acides nucléiques (PCR) sont souvent pris en défaut dans les sites extra respiratoires. L'intradermoréaction et le test IGRA peuvent être négatifs en cas de tuberculose active et/ou sévère. Le traitement consiste en une quadrithérapie standard en termes de molécule et de posologie, associée à une corticothérapie systématique quel que soit le degré de sévérité. Le pronostic reste très sévère de nos jours, avec de nombreuses séquelles neurologiques chez les survivants.

What is already known about the topic?

Meningeal tuberculosis is a rare and challenging diagnosis. It is a therapeutic emergency with high morbidity and mortality.

Que savons-nous à ce propos?

La tuberculose méningée est un diagnostic rare et difficile. C'est une urgence thérapeutique avec une morbi-mortalité qui reste très élevée.

What does this article bring up for us?

Based on a clinical case, we provide an overview of current knowledge regarding diagnosis and treatment.

Que nous apporte cet article?

A la lumière d'un cas clinique, nous apportons une révision des connaissances actuelles en matière de diagnostic et de traitement.

INTRODUCTION

La tuberculose méningée est une entité rare et de diagnostic difficile (accessibilité des sites et rentabilité des examens faibles). Le pronostic de la tuberculose méningée reste extrêmement sévère. Les présentations cérébrales peuvent être tout à fait aspécifiques et trompeuses chez de jeunes patients avec un délai prolongé en terme de diagnostic et thérapeutique. L'introduction du traitement est urgente et doit souvent être empirique. Nous rapportons le cas d'un patient avec une tuberculose méningée illustrant la complexité diagnostique initiale, dans le cadre d'une manifestation d'allure psychiatrique.

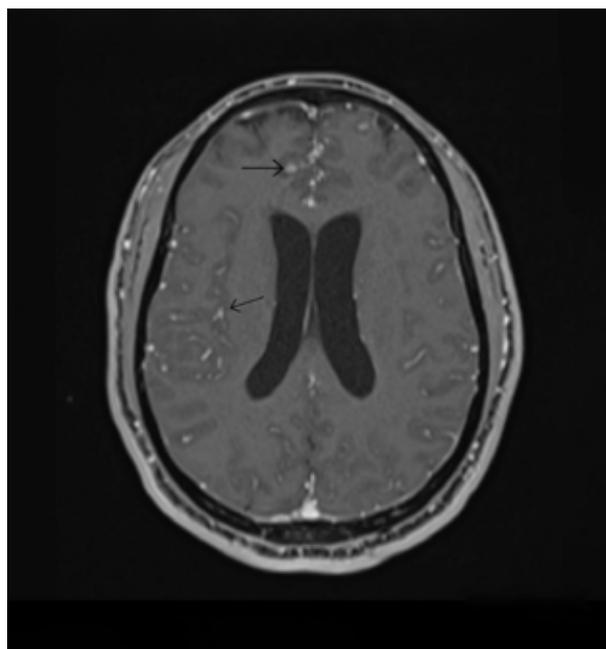
CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un patient de 47 ans d'origine africaine, vivant en Belgique depuis 3 ans, admis en salle d'urgence pour des troubles du comportement au domicile. Suite à l'appel d'un voisin, le patient est retrouvé à son domicile, confus, mutique avec des troubles du comportement (se masturbe de façon répétée, lèche le sol,...). Les antécédents et le traitement du patient sont inconnus. Selon ce voisin, le patient aurait déjà déclenché un incendie volontaire dans l'habitat deux années auparavant. Le comportement est décrit comme inadapté.

L'examen clinique d'admission décrit un état confusionnel accompagné d'une agitation psychomotrice sans déficit moteur latéralisé ou de dysmétrie. Les réflexes sont normaux. Les pupilles sont isocores et isoréactives. Il est apyrétique. La tension artérielle est normale (140/90 mmHg). L'ECG montre un rythme sinusal avec une fréquence cardiaque à 84 bpm. La saturation pulsée en oxygène est à 98% à l'air ambiant. La biologie d'admission montre une lymphopénie légère (690/ μ L), une hyponatrémie vraie légère (133 mmol/L) et un léger syndrome inflammatoire (CRP à 7 mg/dL). La glycémie et l'éthanolémie sont normales. Une toxicologie urinaire qualitative montre une positivité pour les benzodiazépines et le cannabis. Un scanner cérébral sans injection de produit de contraste est normal. Sur base de ces éléments, un avis psychiatrique retient une décompensation psychotique délirante et une mise en observation en urgence est décidée. Dans l'attente du transport, le patient se détériore progressivement sur le plan neurologique avec une altération de l'état de conscience progressive durant les 36h suivantes qui devient sévère, accompagné d'une raideur de nuque (Glasgow Coma Scale 3/15) avec une raideur de nuque. Les pupilles sont alors en myosis et très peu réactives. Il n'y a pas d'atteinte des paires crâniennes. Il est alors placé sous ventilation mécanique invasive. La mise au point est complétée d'une RMN cérébrale qui retrouve une inflammation leptoméningée diffuse avec une prédominance frontale et une lésion ischémique

récente dans la tête du noyau caudé droit (figure 1). Une ponction lombaire est réalisée et montre une cellularité de 296 éléments nucléés exclusivement lymphocytaire avec une hyperprotéinorachie importante (7.6 g/L) et le rapport LCR/plasma de la glycémie à 0,3. L'examen direct sur le LCR est négatif. Le patient est alors admis en unité de soins intensifs. Un EEG est réalisé et montre un tracé très ralenti sans élément irritatif. Un traitement empirique antiviral est débuté par aciclovir. Les sérologies syphilis et HIV sont négatives. Un scanner thoraco abdominal montre plusieurs adénopathies rétro péritonéales volumineuses. Il n'y a par contre pas d'anomalie parenchymateuse ou ganglionnaire thoracique. Une intradermoréaction et un test IGRA sont réalisés et sont négatifs. La PCR herpès est négative permettant l'arrêt de l'aciclovir. Une exérèse chirurgicale des adénopathies est réalisée et montre une lymphadénite GRANULOMATEUSE avec deux petits granulomes contenant de la nécrose sans caséum. L'examen direct sur ces prélèvements est négatif, tout comme la PCR tuberculose. Malheureusement, l'état du patient se dégrade rapidement. Il développe alors un diabète insipide, un début d'hydrocéphalie et un oedème cérébral sévère. Le patient est placé sous haute dose de corticostéroïdes (méthylprednisolone 200 mg/jour) et transféré dans une unité neuro chirurgicale pour un drainage ventriculaire externe. Le patient décèdera malheureusement 72h plus tard après être passé en état de mort cérébrale. Le diagnostic final sera finalement retenu 4 semaines après le décès sur base d'une culture positive pour une mycobactérie tuberculeuse sur les adénopathies abdominales.

FIGURE 1.



Séquence T1 après injection de gadolinium montrant un rehaussement des sillons leptoméningés avec une prédominance dans la région frontale.

DISCUSSION

Le diagnostic retenu est donc une tuberculose méningée sévère associée à une forme extra cérébrale (ganglionnaire abdominale isolée). Il s'agit d'une entité rare en Belgique qui peut souffrir d'un retard diagnostique. Dans notre cas, cela peut être expliqué par plusieurs facteurs : présentation subaiguë et insidieuse chez de jeunes patients ainsi qu'une accessibilité et une rentabilité parfois faible des tests diagnostiques pour les sites extra respiratoires et en particulier pour le LCR.

Les formes extra respiratoires sont des entités peu fréquentes (16% en Europe) (1). Les sites les plus atteints sont la plèvre et les ganglions. L'atteinte méningée ne représente que 3% des formes extra respiratoires. Les facteurs de risque sont le HIV et les extrêmes de l'âge (2). La mortalité peut être extrêmement importante pour les formes sévères (jusqu'à 50% chez les HIV- et 75% pour les HIV +). Chez les patients survivants, les séquelles neurologiques sont fréquentes (3).

La symptomatologie est souvent de présentation subaiguë avec un tableau méningé, à savoir des céphalées, une photophobie avec une atteinte encéphalique comme de la confusion et des troubles du comportement. Les symptômes peuvent parfois être très pauvres. Dans les formes sévères, une atteinte des paires crâniennes, des AVC ischémiques et de l'hydrocéphalie par obstruction à

l'écoulement du LCR peuvent être retrouvés. L'épilepsie est moins fréquente chez l'adulte. Les symptômes psychiatriques à l'avant-plan sont rares et peu décrits. Mouhadid and all rapporte le cas d'un jeune patient à la présentation psychiatrique typique isolée (4).

Le diagnostic de la tuberculose méningée se base sur l'analyse du liquide céphalorachidien montrant une hypercellularité (100-500 éléments nucléés) avec une prédominance lymphocytaire (> 50%), une protéinorachie et une hypoglycorachie. Le tableau 1 reprend les différents éléments d'orientation diagnostique dans l'analyse du liquide céphalo-rachidien. L'examen direct a une rentabilité pauvre sur le LCR (52-58%) mais augmente avec la quantité de LCR prélevée (> 6 ml), le nombre de ponctions réalisées et le temps de lecture par le biologiste (5). La culture est le gold standard mais sa sensibilité est également pauvre avec un temps de réponse prolongée (4-8 semaines). Les nouvelles techniques de détection d'acides nucléiques (PCR) peuvent être prises en défaut dans les sites extra respiratoires (LCR, liquide péricardique, pleural,...). La spécificité de ces techniques est toutefois excellente (>99%) mais la sensibilité n'est que d'environ 60% sur le LCR. Par ailleurs, pour les prélèvements respiratoires, la sensibilité de la PCR dépend également de la positivité de l'examen direct (96% vs 66% en fonction de l'examen direct) (6). Dans notre cas, l'examen direct et la PCR étaient négatifs sur le LCR comme sur les ganglions.

TABLEAU 1. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS RELATIFS AU LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN (LCR) (15)

	LCR normal	LCR purulent	LCR lymphocytaire		LRC panaché
Aspect macroscopique	Eau de roche	Trouble, purulent	Eau de roche		Limpide ou trouble
Cellules	< 5 GB	> 10 GB et prédominance neutrophiles	> 10 GB et prédominance lymphocytes		> 10 GB
Protéines (g/L)	< 0,4	> 0,4	> 0,4		< 0,4
Glucose (g/L)	> 60 % de la glycémie sanguine	< 40 % de la glycémie sanguine	> 50 % de la glycémie sanguine	> 50 % de la glycémie sanguine	> 60 % de la glycémie sanguine
Lactate (mmol/L)	1,5-1,9	> 3,5	> 3,5	< 3,5	Variable
Cause	/	Méningite bactérienne en 1 ^{re} hypothèse	Listeria, mycobactérie, fongique	Viral en 1 ^{re} hypothèse	Plus large : Listeria, méningite bactérienne, inflammatoire, abcès cérébral

L'intradermoréaction (IDR) et les tests IGRA ne permettent pas de différencier une tuberculose latente d'une tuberculose active, et souffrent également d'une faible sensibilité chez le patient immunodéprimé, dans les formes actives et sévères (anergie) ainsi que dans les primo infections (6). Chez notre patient, l'IDR ainsi que le test IGRA étaient négatifs. Les recommandations de 2017 de

l'ATS/IDSA/CDC recommandent un examen direct, une culture, un test d'amplification d'acide nucléique (PCR) et une histologie à la recherche de granulomes sur les prélèvements disponibles. L'IDR et les tests IGRA ne sont théoriquement pas recommandés en cas de suspicion de maladie active. Ils ne devraient être réservés qu'aux formes latentes.

TABLEAU 2. TESTS DIAGNOSTICS DE LA TUBERCULOSE

Test	Sensibilité	Spécificité	Echantillon	Remarque
IDR	70-80% (faux négatif si ID, sarcoïdose, maladie sévère)	98% en l'absence de vaccination BCG 90-98% si vacciné dans l'enfance (< 1 an) 60-80% si vacciné après l'âge de 1 an	Injection intradermique	Mesure la réponse immunologique à <i>M. tuberculosis</i> (Positivité en cas d'infection active, latente ou vaccination)
QuantiFERON/IGRA	Tbc P : 90% Tbc P et ID : 75% Tbc EP : 80-90% Tbc EP et ID : 60-90%	93-98%	Sanguin	Lymphocytes sanguins stimulés in vitro par des antigènes spécifiques de <i>M. tuberculosis</i> , production d'interféron-gamma dont la concentration est mesurée par une technique ELISA (QuantiFERON) Indications : alternative à IDR et confirmer un test tuberculinique positif ou douteux vu leur plus grande spécificité, ainsi que chez les sujets qui ont été vaccinés. (Positivité en cas d'infection active, latente mais négatif après vaccination)
Examen microscopique direct	Tbc P : 65% Tbc EP : 48%	> 90%	Respiratoire Extra respiratoire	Détection des bacilles acido-résistants (BAAR) dans des échantillons préalablement colorés
Culture	80-99%	Respiratoire Extra respiratoire	Respiratoire Extra respiratoire	Culture de <i>M. tuberculosis</i> dans des milieux liquides ou solides spécifiques
PCR : GeneXpert®	Tbc P Si ExD micro + : 98% Si ExD micro - : 67-75%	Tbc P Si ExD micro + : 98% Si ExD micro - : 96%	Respiratoire Extra respiratoire	Détection rapide par PCR de <i>M. tuberculosis</i> à partir d'échantillons respiratoires. Détection de mutations dans le gène <i>rpoB</i> , responsable de la résistance de <i>M. tuberculosis</i> à la rifampicine Détection également de mutations pour d'autres antibiotiques de 1 ^{re} ou 2 ^e ligne

Tbc tuberculose, ID immunodéprimé, P pulmonaire, EP extrapulmonaire, ExD micro examen direct en microscopie, M. Mycobacterium

D'autres tests biochimiques peuvent être utiles dans les atteintes tuberculeuses de diagnostic difficile. L'adénosine désaminase (ADA) est une protéine ubiquitaire, surtout présente dans les tissus lymphoïdes où les lymphocytes T sont activés. Son élévation peut être retrouvée dans toute situation où l'immunité lymphocytaire T est activée. Plusieurs études et deux méta analyses ont retrouvé un taux de sensibilité et de spécificité de 79 et 89% respectivement, avec toutefois un seuil diagnostique qui est discuté et dépend du site prélevé (LCR, liquide péricardique, pleural ou péritonéal) (7,8). Le taux d'IFN gamma libre est également utilisé dans le même but et décrit dans le liquide pleural et péritonéal. Aucune étude n'est disponible pour le LCR ou le péricarde (6). Enfin, il faut savoir que ces tests ne sont pas disponibles en routine en Belgique, mais une place leur sera peut-être trouvée à l'avenir dans les sites où la rentabilité des autres tests est plus faible.

L'imagerie cérébrale a une place centrale dans le diagnostic. La tomодensitométrie est utile, mais c'est la résonance magnétique qui est recommandée avec des signes TDM typiques pour une méningite tuberculeuse (rehaussement des citernes de la base, épaissement des

espaces sous arachnoïdiens et atteinte des nerfs crâniens). La recherche d'un site extra méningé est essentielle pour le diagnostic, mais aussi pour la recherche d'une contagiosité en recherchant une forme broncho-pulmonaire. Un testing HIV est recommandé pour tout patient avec une tuberculose suspectée ou confirmée.

Le traitement comprend une quadrithérapie identique aux formes respiratoires (avec des posologies identiques) à base d'Isoniazide, de Rifampicine, d'Ethambutol et de Pirazynamide. L'Isoniazide et la Pyrazynamide sont les deux molécules qui passent le mieux la barrière hématoencéphalique. Le traitement comprend une phase d'induction de 2 mois puis une phase d'entretien par Isoniazide et Rifampicine pour une durée prolongée (au moins 7 à 10 mois). Le délai d'initiation du traitement est corrélé à la mortalité. Le traitement doit donc très souvent être débuté empiriquement sur base d'une probabilité clinique, de l'analyse du LCR et de l'imagerie (9,10,11). Des aides au diagnostic existent, comme celle de Marais and all. qui, sur base de critères diagnostiques établis par un consensus d'experts, permet d'établir un indice de confiance au diagnostic sous la forme d'un score (12).

L'intérêt de la corticothérapie réside dans l'intense réaction immune et inflammatoire qui a été décrite dans les atteintes méningées. Il y a un net bénéfice en survie à l'utilisation d'une corticothérapie à base de dexaméthasone ou prednisolone dans les méningites tuberculeuses avec toutefois une absence de bénéfice sur les séquelles neurologiques chez les survivants (13). La dexaméthasone a été largement plus utilisée dans les études disponibles avec une préférence pour une forte dose, à savoir 0.4 mg/kg/j en schéma décroissant sur 6-8 semaines. Les recommandations 2016 de l'ATS/CDC/IDSA ainsi que l'ERS recommandent l'utilisation systématique quelle que soit la sévérité de la méningite. La neurochirurgie a parfois sa place notamment en cas d'hydrocéphalie, d'abcès cérébraux ou encore de tuberculose vertébrale.

Nous pouvons discuter du mode de transmission chez notre patient sans atteinte respiratoire apparente. Bien qu'un mode de transmission digestive soit décrit dans la littérature avec une inhalation de gouttelettes ou d'aliments contaminés, cela reste extrêmement rare (exception faite de *Mycobacterium bovis*). Une transmission respiratoire reste le plus probable chez notre patient. L'évolution subaiguë habituellement décrite présuppose un retard important de présentation chez un patient apparemment isolé.

Le patient est d'origine africaine sans que nous ayons pu obtenir d'autres renseignements en l'absence de famille ou de proches s'étant manifestés. Les recherches par la police sont restées vaines. Nous pouvons néanmoins discuter de l'influence des flux migratoires sur l'incidence de la tuberculose en Belgique. La Belgique est un pays à faible incidence de tuberculose. L'incidence globale en 2022 a été de 7,4 cas/100.00 hbts. Elle reste intimement liée aux flux migratoires (62% des cas enregistrés sont de nationalité étrangère), avec une prédominance pour les personnes originaires d'Afrique (57% Afrique, 21% Asie, 11% Europe de l'Est). Nous pouvons donc également

comprendre que l'incidence se concentre essentiellement dans les grandes villes du pays (Bruxelles, Liège, Anvers,...) pour atteindre 16.8 cas/100.00 hbts en 2022 (14).

Enfin, nous évoquons une présentation psychiatrique d'une tuberculose méningée. Comme mentionné précédemment, il s'agit d'un mode de présentation décrit dans la littérature. La nature insidieuse de la symptomatologie neurologique centrale chez des patients jeunes, associée à des tests diagnostiques parfois peu rentables, peuvent faire erronément poser un diagnostic d'ordre psychiatrique. Chez notre patient, il y a quelques éléments anamnestiques qui suggèrent toutefois des troubles du comportement plus anciens sans lien avec la tuberculose méningée. Une maladie psychiatrique antérieure reste bien sûr une possibilité sans que nous puissions toutefois la prouver à posteriori.

En conclusion, la présentation d'une tuberculose méningée peut être insidieuse et trompeuse et conduit souvent à un retard diagnostique et thérapeutique avec un pronostic qui reste de nos jours extrêmement sévère avec des séquelles neurologiques fréquentes chez les survivants. La suspicion diagnostique doit être précoce et un traitement empirique doit être introduit sans attendre la confirmation diagnostique. Elle se base essentiellement sur le contexte clinique, l'analyse du liquide céphalorachidien et les résultats d'imagerie.

RECOMMANDATION PRATIQUE

Toute méningite lymphocytaire hypoglycorachique doit faire évoquer le diagnostic de tuberculose méningée. En fonction de la probabilité diagnostic sur base de la clinique, de l'analyse du liquide céphalorachidien et de l'imagerie, cela doit conduire à un traitement empirique en urgence à base d'anti tuberculeux et une corticothérapie sans attendre la confirmation du diagnostic.

RÉFÉRENCES

- Ghebreyesus T, Kasaeva, T. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization. 2019.
- Sandgren A, Hollo V, Van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European economic area, 2002 to 2011. *Eurosurveillance*. 2013; 18(12).
- Brancusi F, Farrar J, Heemskerck D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol*. 2012; 7(9), 1101-1116.
- Mouhadi K, Boulahri T, Rouimi A. Méningo-encéphalite tuberculeuse révélée par des troubles psychiatriques: à propos d'un cas. *Pan African Med J*. 2017; 27(1).
- Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(1), 378-379.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E. *et al.* Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(2), e1-e33.
- Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo, L *et al.* Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect dis*. 2010; 42(3), 198-207.
- Xu HB, Jiang RH, Li L, Sha W, Xiao HP. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tubercul Lung dis*. 2010; 14(11), 1382-1387.
- Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and

- treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J infect.* 2009; 59(3), 167-187.
10. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravittles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016. 48(4), 963-971.
 11. Marx GE, Chan ED. Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. *Tuberculosis research and treatment.* 2011.
 12. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K *et al.* Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet infect dis.* 2010; 10(11), 803-812.
 13. Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, Quy HT, Oanh DTT, Thoa NTC *et al.* Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351(17), 1741-1751.
 14. FARES ASBL. *Registre belge de la tuberculose en 2022.* mars 2024.
 15. CHU de Liège. Référentiel des examens de biologie clinique, génétique et anatomopathologie. LCR - Culture aérobie d'un prélèvement de liquide céphalo-rachidien. Page consultée le 3/5/2024. https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_355424/referentiel-des-examens-realises-par-l-unilab-lg

AFFILIATIONS

1. Médecin assistant candidat clinicien spécialiste (MACCS) en médecine d'urgence, service de soins intensifs de l'hôpital de Mouscron
2. Directeur médical, maître des stages et intensiviste, service de soins intensifs de Mouscron, Centre hospitalier de Mouscron
3. Médecin spécialiste en soins intensifs et médecine d'urgence, service de soins intensifs de Mouscron, Centre hospitalier de Mouscron
4. Chef de service de pneumologie du centre hospitalier de Mouscron, maître des stages, et médecin spécialiste en pneumologie, service de pneumologie, Centre hospitalier de Mouscron
5. Médecin spécialiste en radiologie, Centre hospitalier de Mouscron
6. Médecin spécialiste en pneumologie et soins intensifs. Centre hospitalier de Mouscron

CORRESPONDANCE

Dr Laurent Truffaut
Centre Hospitalier de Mouscron
Département de soins intensifs et réanimation
Av. de Fécamp, 49
B-7700 Mouscron
l.truffaut@chmouscron.be

Le projet dynamique de soins : mieux vaut *prévenir* que... Entre projet de vie et soins palliatifs

Isabelle De Brauer

Dynamic care project: *prevention* is better than... Between life project and palliative care

Palliative care is recognized as a way to improve the quality of life and satisfaction of patients and their families, and even to optimize the use of health care services. However, it is implemented too little and too late for people with advanced chronic illnesses – and even more so for those suffering from non-cancer diseases. One of the main reasons for this is the “prognostic paralysis” that physicians face. Progressive chronic illnesses actually tend to have unpredictable trajectories, making it uncertain when the time is right to initiate end-of-life discussions. Various tools are available to help general practitioners identify patients who would benefit from a palliative approach, initiate such discussions, and assess potential unmet needs. Other tools exist to guide highly emotional conversations, to which physicians should add communication training to acquire the skills necessary to lead these complex discussions.

KEYWORDS

Palliative care, advance care planning, older people, screening, communication

Les soins palliatifs sont reconnus pour améliorer la qualité de vie et la satisfaction des bénéficiaires et de leurs proches, voire même l'utilisation des services de santé. Cependant, ils ne sont introduits que trop peu souvent et trop tardivement auprès des personnes souffrant de maladie(s) chronique(s) avancée(s) – et ce d'autant plus pour celles souffrant de maladies non cancéreuses. Une des principales raisons est la « paralysie pronostique » à laquelle font face les médecins. Les maladies chroniques évolutives ont en effet généralement des trajectoires peu prévisibles, rendant incertain le moment opportun pour introduire les discussions relatives à la fin de vie. Différents outils sont mis à disposition des médecins généralistes afin de repérer les patients et les patientes qui bénéficieraient d'une approche palliative, d'initier de telles discussions et d'évaluer de potentiels besoins non couverts. D'autres outils existent aussi pour guider les conversations à haut potentiel émotionnel auxquels les médecins devraient ajouter des formations à la communication, afin d'acquérir les compétences pour mener ces discussions complexes.

What is already known about the topic?

Early palliative care improves the quality of life and satisfaction of people with advanced chronic illness(es) and their families, and has the potential to optimize the use of health care services. However, it is initiated too infrequently and too late, in the very last days of life.

Que savons-nous à ce propos ?

La démarche palliative précoce améliore la qualité de vie et la satisfaction des personnes souffrant de maladie(s) chronique(s) avancée(s) et de leurs proches ; elle a le potentiel d'optimiser l'utilisation des services de soins. Elle est cependant initiée de façon trop peu fréquente et trop tardive, dans les tous derniers jours de vie.

What does this article bring up for us?

This article recalls the particular context of end-of-life care for the older people, discusses the right time to broach end-of-life issues with them, and provides some tips for managing highly emotional conversations.

Que nous apporte cet article ?

Cet article rappelle le contexte particulier de la fin de vie des personnes âgées, discute du moment opportun afin d'aborder les questions de fin de vie auprès de celles-ci et partage quelques pistes quant à la gestion de conversations à haut potentiel émotionnel.

INTRODUCTION

Le dictionnaire Le Robert définit le verbe transitif « prévenir » comme « *aller au-devant de (un besoin, un désir) pour mieux le satisfaire* », mais également « *empêcher par ses précautions (un mal, un abus)* ». C'est exactement l'objectif que la démarche palliative souhaite rencontrer auprès des personnes souffrant de maladie(s) chronique(s) évolutive(s) et avancée(s). Celle-ci est à considérer comme une philosophie de soins qui consiste à aborder les questions de fin de vie de manière anticipée afin d'éviter l'obstination déraisonnable et favoriser le respect de la volonté de la personne malade (1, 2). Elle inclut la planification anticipée des soins, projet de soins dynamique et évolutif qui s'adapte aux besoins de la personne souffrant d'une ou plusieurs maladies chroniques graves, au fur et à mesure de son évolution.

L'objectif de la présentation est d'exposer le contexte particulier de la fin de vie des personnes âgées et de la démarche palliative, le moment opportun afin de discuter des questions de fin de vie auprès de celles-ci et de partager quelques outils d'aide à la communication.

FIN DE VIE ET PERSONNES ÂGÉES

En Belgique, plus de trois quarts des décès surviennent après 70 ans (3). En 2021, exception faite de la COVID, les 4 principales causes de décès étaient liées à des maladies cardiovasculaires ou à une démence (4). Si, chez l'homme, le cancer du poumon est la seconde cause de décès, le cancer du sein n'apparaît qu'en 5^e position chez la femme (4). Les maladies chroniques non cancéreuses représentent donc une part importante des causes de décès auprès de la population belge.

Même s'ils sont recommandés par des initiatives telles que la campagne *Choosing Wisely* et soutenus par une résolution de l'Organisation Mondiale de la Santé (5, 6), l'approche palliative et les soins palliatifs sont loin d'être une pratique de routine et sont initiés à un stade très tardif. En Belgique, comme à travers le monde, les soins palliatifs sont généralement mis en place les derniers jours avant le décès (7,8). De plus, les personnes souffrant d'une maladie non cancéreuse bénéficient moins souvent et plus tardivement des soins palliatifs que les personnes souffrant d'une maladie cancéreuse (7-9). Ces personnes ne sont pas identifiées pour plusieurs raisons, dont la « paralysie pronostique », ce qui rend leurs besoins invisibles (8-13). Les maladies chroniques évolutives ont, en effet, généralement des trajectoires peu prévisibles (14). La discussion sur les souhaits et les soins de fin de vie est donc souvent retardée. Il s'agit là d'une occasion manquée en matière de qualité des soins, alors que l'on connaît les avantages des soins palliatifs en termes de qualité de vie et de satisfaction des patients, des patientes et de leurs proches, sans

qu'il ne soit prouvé qu'ils raccourcissent la vie; les soins palliatifs permettraient également d'améliorer l'utilisation des services de santé (2, 15-18).

QUAND COMMUNIQUER AU SUJET DE LA FIN DE VIE AVEC LA PERSONNE ÂGÉE ?

L'objectif des soins palliatifs est d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant d'une maladie chronique avancée, ainsi que de leurs proches (2). La législation belge décrit les soins palliatifs (Loi du 21.07.2014) comme : « *l'ensemble des soins apportés au patient qui se trouve à un stade avancé ou terminal d'une maladie grave, évolutive et mettant en péril le pronostic vital, et ce quelle que soit son espérance de vie* ». La loi stipule que tout patient et toute patiente se trouvant dans une telle situation a droit aux soins palliatifs. Ceux-ci n'excluent pas nécessairement les traitements spécifiques à la maladie: les soins sont adaptés aux besoins de la personne en bénéficiant, tout au long de la maladie jusqu'au décès. Murray *et al.* ont développé des modèles de trajectoires dynamiques des personnes atteintes de maladies évolutives, qui ont le potentiel d'aider les professionnels et professionnelles de la santé à comprendre et à prendre en compte ces besoins multidimensionnels (14). Récemment, les auteurs ont également développé une trajectoire concernant les personnes souffrant de multimorbidité, situation fréquente en gériatrie. Néanmoins, préalablement à l'évaluation de la situation de santé, l'identification en temps utiles des personnes présentant une dégradation de leur état de santé et ayant de potentiels besoins non couverts reste la pierre angulaire de la démarche palliative.

En effet, la démarche palliative comporte généralement quatre étapes : 1) l'identification du déclin de santé 2) l'évaluation multidimensionnelle de la situation de santé 3) une discussion concertée entre le patient, la patiente et ses proches, ainsi que les prestataires de soins, à propos de ses souhaits et de ses objectifs en matière de soins, y compris de traitement médical ; ce processus est connu sous le nom de « planification avancée des soins » et 4) la coordination des soins (14).

La démarche palliative peut donc être amorcée dans le suivi, après l'annonce d'une maladie grave, à l'occasion d'une complication ou lors de l'apparition d'une nouvelle maladie (1, 2, 14, 19). Les prestataires de soins peuvent également s'appuyer sur des outils prenant en compte les maladies incurables et des indicateurs cliniques de dégradation de la santé (2). Une revue récente de la littérature par El Mokhallalati *et al.* a identifié cinq outils qui permettent dépister les patients et les patientes ayant de potentiels besoins en soins palliatifs, par le biais d'un mauvais pronostic vital, au sein de la population de médecine générale (20). Dans l'ensemble, ces outils ont montré une valeur prédictive négative élevée, tandis que la sensi-

bilité et la spécificité variaient considérablement en fonction des caractéristiques de la population. Les auteurs soulignent cependant les performances limitées de ces outils et, également, l'utilisation d'un critère de jugement -la mortalité- qui ne prend pas en compte les besoins réels en soins palliatifs. Ces conclusions sont partagées par la revue systématique de Xie *et al*, incluant les différents secteurs de soins (21). Ces outils ont cependant l'avantage d'attirer l'attention du médecin sur le fait qu'il est temps de réévaluer la prise en charge, les besoins et d'aborder les questions de fin de vie ainsi que la planification des soins.

En Belgique, le *Palliative Care Indicators Tool* (PICT) est l'outil officiel mentionné dans l'arrêté royal (AR 21.10.2018) établissant les critères d'identification d'un patient ou d'une patiente au profil palliatif (22). Le PICT, inspiré d'un autre outil, le SPICT, a été initialement conçu afin d'étendre la définition du profil palliatif à des personnes qui ne sont pas en phase terminale et qui ne sont pas atteintes de cancer, dans cet objectif de planification anticipée (22, 23). Le but de cet outil n'est donc pas d'estimer un pronostic vital, mais de repérer des situations nécessitant une évaluation globale approfondie, afin de détecter de potentiels besoins non couverts. Elles permettent ensuite d'allouer des ressources en fonction de la complexité de la maladie. Ainsi, l'approche palliative qu'il induit n'exclut pas nécessairement les traitements spécifiques de la maladie, mais s'adapte aux besoins du patient ou de la patiente, jusqu'à son décès. Le PICT a l'avantage d'inclure des indicateurs généraux de dégradation de l'état de santé, plaintes souvent adressées en consultation de médecine générale et qui peuvent constituer une « accroche » pour introduire la démarche palliative. L'outil est également basé sur des indicateurs cliniques d'une ou plusieurs maladies limitant l'espérance de vie, ainsi que sur la question surprise. Le PICT est considéré comme positif en présence d'une réponse négative par le médecin à la question surprise « *Seriez-vous surpris si ce patient, cette patiente décédait dans les 6 à 12 prochains mois ?* », d'au moins deux indicateurs généraux et d'au moins un indicateur clinique. A noter, qu'un PICT positif n'implique pas nécessairement l'accès au statut palliatif de l'INAMI, encore réservé actuellement aux 3 derniers mois de vie. Les versions en néerlandais et en français sont disponibles sur la plupart des sites web des fédérations belges de soins palliatifs.

COMMENT COMMUNIQUER AVEC LA PERSONNE ÂGÉE ?

Une fois l'étape d'identification réalisée, vient le moment de l'évaluation multidimensionnelle des besoins, par exemple à l'aide de l'évaluation gériatrique globale, puis des discussions de la planification anticipée (14). Ces dernières mobilisent des compétences en communication mais également en gestion de conversations à haut potentiel émotionnel (2, 24). En effet, les patients et les patientes

peuvent ne pas toujours comprendre le sens de la transition des soins et ressentir un sentiment d'abandon, alors que les médecins auraient envie de cultiver des espoirs disproportionnés au regard de l'évolution attendue de la maladie (25-28).

Outre la connaissance des spécificités émotionnelles et contextuelles, neuropsychologiques et sensorielles de la personnes âgée (29, 30), les professionnels de la santé pourront s'appuyer sur des modèles de communication et d'annonce de mauvaises nouvelles (14, 31, 32). Le *PREPARED Model*, par exemple, pourra guider les conversations autour de la fin de vie (24). Il s'agit d'un processus dynamique comprenant plusieurs discussions afin de permettre aux patients et aux patientes d'intégrer progressivement les informations relatives à l'évolution de la maladie, à la fois sur le plan cognitif et émotionnel, en utilisant des termes compréhensibles, sans jargon ni euphémisme. Comme déjà spécifié, ces conversations exigent de sérieuses compétences afin de gérer efficacement la détresse des patients et des patientes, mais également les propres émotions des médecins, ainsi que l'incertitude inhérente à l'évolution des maladies. Je ne peux qu'encourager les formations continues des professionnels et professionnelles de la santé afin d'améliorer ces compétences en communication (2, 33, 34).

CONCLUSIONS

La démarche palliative est une philosophie de soins qui anticipe les questions de fin de vie afin d'éviter l'obstination déraisonnable et de respecter de la volonté éclairée des personnes souffrant de maladie chroniques et avancées, limitant l'espérance de vie. Les discussions autour de ces questions nécessitent un continuum de conversations appuyant l'importance de la juste précocité, ainsi que des compétences avancées en communication. Des outils peuvent aider les médecins généralistes à repérer le moment opportun pour initier ces conversations, dans un but d'évaluer et répondre à de potentiels besoins non couverts, d'améliorer la qualité de vie et la satisfaction des bénéficiaires, mais également l'utilisation appropriées des ressources de santé. Les prestataires de soins pourront s'appuyer sur des modèles de communication, mais également des formations continues afin de gérer les discussions à haut potentiel émotionnel pour les patients, les patientes, leurs proches, mais également pour eux-mêmes.

RÉFÉRENCES

1. 'L'essentiel de la démarche palliative', Haute Autorité de Santé. Accessed: Jun. 16, 2023. (Online). Available: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2730546/fr/l-essentiel-de-la-demarche-palliative
2. Kelley A S, Morrison R S. 'Palliative Care for the Seriously Ill'. *N Engl J Med*. 2015; vol. 373, no. 8: 747-755. doi: 10.1056/NEJMra1404684.

3. 'Tables de mortalité et espérance de vie | Statbel'. Accessed: Oct. 23, 2024. (Online). Available: <https://statbel.fgov.be/fr/themes/population/mortalite-et-espérance-de-vie/tables-de-mortalite-et-espérance-de-vie#news>
4. author-sciensano, 'Causes de décès', Vers une Belgique en bonne santé. Accessed: Oct. 20, 2024. (Online). Available: <https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/mortalite-et-causes-de-deces/mortalite-generale-par-cause-de-deces#read-more>
5. 'American Academy of Hospice and Palliative Medicine | Choosing Wisely'. Accessed: Mar. 28, 2023. (Online). Available: <https://www.choosingwisely.org/societies/american-academy-of-hospice-and-palliative-medicine/>
6. 67 World Health Assembly, 'Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course: Report by the Secretariat'. 2014. (Online). Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/158962>
7. Jordan RI *et al.* 'Duration of palliative care before death in international routine practice: a systematic review and meta-analysis'. *BMC Med.* 2020; vol. 18, no. 1. doi: 10.1186/s12916-020-01829-x.
8. Beernaert K *et al.* 'Referral to palliative care in COPD and other chronic diseases: A population-based study'. *Respiratory Medicine*, vol. 107, no. 11, pp. 1731–1739, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.003.
9. Gómez-Batiste X. *et al.*, 'Comprehensive and Integrated Palliative Care for People With Advanced Chronic Conditions: An Update From Several European Initiatives and Recommendations for Policy'. *J Pain Symptom Manag.* 2017; vol. 53, no. 3: 509–517. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.10.361.
10. Murray SA, Boyd K, Sheikh A. 'Palliative care in chronic illness'. *BMJ.* 2005; vol. 330, no. 7492: 611–612. doi: 10.1136/bmj.330.7492.611.(11) De Vleminck A. *et al.* 'Barriers and facilitators for general practitioners to engage in advance care planning: A systematic review'. *Scand J Prim Health Care.* 2013; vol. 31, no. 4; 215–226. doi: 10.3109/02813432.2013.854590.
11. De Vleminck A. *et al.* 'Barriers and facilitators for general practitioners to engage in advance care planning: A systematic review'. *Scand J Prim Health Care.* 2013; vol. 31, no. 4: 215–226. doi: 10.3109/02813432.2013.854590.
12. Boyd K, Murray S A. 'Recognising and managing key transitions in end of life care'. *BMJ.* 2010; vol. 341, no. 7774, Art. no. 7774.
13. Lakin JR *et al.* 'Improving Communication About Serious Illness in Primary Care: A Review'. *JAMA Intern Med.* 2016; vol. 176, no. 9: 1380. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3212.
14. Murray SA *et al.* 'Using illness trajectories to inform person centred, advance care planning'. *BMJ.* 2024; vol. 384: e067896. doi: 10.1136/bmj-2021-067896.
15. Quinn KL *et al.* 'Association between palliative care and health-care outcomes among adults with terminal non-cancer illness: population based matched cohort study. *BMJ.* 2020; vol. 370: m2257:11. doi: 10.1136/bmj.m2257.
16. Quinn KL *et al.* 'Association of Receipt of Palliative Care Interventions With Health Care Use, Quality of Life, and Symptom Burden Among Adults With Chronic Noncancer Illness: A Systematic Review and Meta-analysis'. *JAMA.* 2020; vol. 324, no. 14, Art. no. 14. doi: 10.1001/jama.2020.14205.
17. Li Y *et al.* 'Effectiveness of palliative care interventions on patient-reported outcomes and all-cause mortality in community-dwelling adults with heart failure: A systematic review and meta-analysis'. *Int J Nursing Stud.* 2024; vol. 160: 104887. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104887.
18. Luta X *et al.* 'Evidence on the economic value of end-of-life and palliative care interventions: a narrative review of reviews'. *BMC Palliative Care.* 2021; vol. 20, no. 1: 89. doi: 10.1186/s12904-021-00782-7.
19. Murray SA, Kendall M, Boyd K., Sheikh A. 'Illness trajectories and palliative care'. *BMJ.* 2005; vol. 330, no. 7498: 1007–1011.
20. ElMokhallati Y *et al.* 'Identification of patients with potential palliative care needs: A systematic review of screening tools in primary care'. *Palliat Med.* 2020; vol. 34, no. 8: 989–1005. doi: 10.1177/0269216320929552.
21. Xie Z, Ding JJ, Jiao, Tang S, Huang C. 'Screening instruments for early identification of unmet palliative care needs: a systematic review and meta-analysis'. *BMJ Supportive & Palliative Care.* Dec. 2023; doi: 10.1136/spcare-2023-004465.
22. 'Identification du patient palliatif & attribution d'un statut lié à la sévérité des besoins : de l'usage d'un nouvel outil, le PICT'. Santé Publique. Accessed: Jan. 25, 2022. (Online). Available: <https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/identification-du-patient-palliatif-attribution-dun-statut-lie-la-severite-des-besoins-de>
23. Highet G, Crawford D, Murray SA, Boyd K. 'Development and evaluation of the Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICT): a mixed-methods study'. *BMJ Supportive & Palliative Care.* 2014; vol. 4, no. 3, Art. no. 3. doi: 10.1136/bmj-spcare-2013-000488.
24. Clayton JM, Hancock KM, Butow PN, Tattersall MHN, Currow DC. 'Clinical practice guidelines for communicating prognosis and end-of-life issues with adults in the advanced stages of a life-limiting illness, and their caregivers'. *Medical Journal of Australia.* 2007; vol. 186, no. S12; S77–S105, 2007. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01100.x.
25. Weeks JC *et al.* 'Patients' Expectations about Effects of Chemotherapy for Advanced Cancer'. *N Engl J Med.* 2012; vol. 367, no. 17: 1616–1625. doi: 10.1056/NEJMoa1204410.
26. Marsella A. 'Exploring the literature surrounding the transition into palliative care: a scoping review'. *Int J Palliat Nurs.* 2009; vol. 15, no. 4: 186–189. doi: 10.12968/ijpn.2009.15.4.1967.
27. Fringer A, Hechinger M, Schnepf W. 'Transitions as experienced by persons in palliative care circumstances and their families – a qualitative meta-synthesis'. *BMC Palliative Care.* 2018; vol. 17, no. 1; 22. doi: 10.1186/s12904-018-0275-7.
28. Quill TE. 'Initiating End-of-Life Discussions With Seriously Ill Patients Addressing the "Elephant in the Room"'. *JAMA.* 2000; vol. 284, no. 19: 2502–2507. doi: 10.1001/jama.284.19.2502.
29. White ML, Verduco LM. 'Communicating With Older Adults'. *Home Healthcare Now.* 2018; vol. 36, no. 3: 181. doi: 10.1097/NHH.0000000000000653.
30. van Vliet LM, Lindenberger E, van Weert JCM. 'Communication with Older, Seriously Ill Patients'. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2015; vol. 31, no. 2: 219–230. doi: 10.1016/j.cger.2015.01.007.
31. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. 'SPIKES—A Six-Step Protocol for Delivering Bad News: Application to the Patient with Cancer'. *The Oncologist.* 2000; vol. 5, no. 4: 302–311. doi: 10.1634/theoncologist.5-4-302.
32. Back AL, Arnold RM, Quill TE. 'Hope for the Best, and Prepare for the Worst'. *Ann Intern Med.* vol. 138, no. 5: 439–443. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00028.
33. Moore PM, Rivera S, Bravo-Soto GA, Olivares C, Lawrie TA. 'Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer'. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; vol. 2018, no. 7: CD003751. doi: 10.1002/14651858.CD003751.pub4.
34. Back AL, Fromme EK, Meier DE. 'Training Clinicians with Communication Skills Needed to Match Medical Treatments to Patient Values'. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2019; vol. 67, no. S2: S435–S44. doi: 10.1111/jgs.15709.

CORRESPONDANCE

Pre Isabelle De Brauwer
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de gériatrie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
Institut de Recherche Santé et Société, UCLouvain.
Isabelle.debrauwer@saintluc.uclouvain.be

Nouveautés en contraception

Pascale Jadoul^{1,3}, Frédérique Dessy², Jean Squifflet^{1,3}, Mathieu Luyckx^{1,3}, Amandine Gerday^{1,3}, Charlotte Maillard^{1,3}

What's new in contraception?

Physicians have an important role to play in the choice of a contraceptive method and in advising of their patients, who are strongly influenced by social media. They need to keep up to date with the latest developments in this area.

This article reviews the novelties in female and male contraceptives that have been commercialized these last five years and, to a limited extent, those expected in the future.

The progestogen-only pill containing drospirenone and the estrogen-progestogen pill containing estetrol are the main innovations in female contraception.

There has been a lot of research on male contraceptives for many years, which has not yet resulted in new products on the market. Thermal male contraception is not recognized, but is increasingly used by our patients.

KEYWORDS

New developments in contraception, drospirenone pill, estetrol pill, thermal male contraception

Le médecin a un rôle important dans le choix d'une contraception et dans l'accompagnement de ses patients qui sont de plus en plus influencés par les médias et les réseaux sociaux. Il doit donc rester au courant des nouveautés dans ce domaine.

Cet article revoit les nouveautés en contraception féminine et masculine ces cinq dernières années et de façon limitée, les perspectives d'avenir.

La pilule progestative à base de Drospirénone et la pilule œstro-progestative à base d'Estérol sont les principales nouveautés en contraception féminine.

En contraception masculine de multiples recherches sont en cours depuis de nombreuses années sans nouveautés sur le marché. La contraception thermique n'est pas reconnue mais cependant pratiquée de plus en plus fréquemment.

INTRODUCTION

Dans une société où les réseaux sociaux et les *influencers* ont de plus en plus d'impact sur les choix d'une grande partie de la population, où il existe une méfiance vis-à-vis des hormones, où certains n'ont plus de désir d'avoir des enfants, pour de multiples raisons, une société où néanmoins environ 17 000 interruptions volontaires de grossesses sont déclarées par an, le médecin généraliste et le gynécologue gardent une place importante dans l'accompagnement du choix de la contraception.

Le choix d'une méthode contraceptive devrait se baser principalement sur une analyse combinée de l'efficacité, des contre-indications, des risques, des effets secondaires potentiels et du coût de la méthode (1).

En pratique, la réussite d'une contraception dépend fortement de la compliance et de la satisfaction de la patiente ou du couple. Il est donc important pour le médecin d'avoir les connaissances nécessaires de toutes les méthodes contraceptives disponibles et d'accompagner et d'encadrer le couple dans la méthode choisie, même si celle-ci ne correspond pas au premier choix du médecin. Cet article n'a pas comme objectif de revoir les caractéristiques de toutes les méthodes existantes, mais d'attirer l'attention sur les nouvelles contraceptions disponibles sur le marché belge ces 5 dernières années afin de pouvoir les inclure dans vos discussions avec vos patient(e)s.

NOUVEAUTÉS EN CONTRACEPTION FÉMININE

PILULE PROGESTATIVE À BASE DE DROSPIRÉNONE

En 2018 la gamme de contraceptifs belges féminins s'étend avec la mise sur le marché d'une pilule à base de 4 mg de Drospirénone, sous forme d'une prise continue pendant 24 jours suivie de 4 jours de placebo.

La Drospirénone est un progestatif, analogue de la Spirolactone. Cette nouvelle pilule commercialisée sous le nom de Slinda, s'ajoute à la gamme de pilules à bases d'un progestatif seul, qui jusque-là ne comportait que la pilule à base de désogestrel 75 mg, commercialisée sous différents noms, mais unique.

Les indices de Pearl (nombre de grossesses observées chez 100 personnes utilisant la contraception pendant un an) des deux pilules sont comparables et comparables à ceux des pilules œstro-progestatives.

Le grand avantage des pilules à base de progestérone seule, est l'absence de risque thrombo-embolique veineux.

La Drospirénone a l'avantage sur le Désogestrel d'avoir un effet anti-androgénique et anti-minéralocorticoïde et donc en théorie moins d'effets secondaires.

Les études comparatives entre ces deux pilules à base de progestérone n'ont néanmoins pas montré de différences significatives en termes de prise de poids, acné, troubles de l'humeur (2). L'effet secondaire principal des pilules à bases de progestatifs sont les saignements irréguliers liés principalement à l'absence d'effet stimulant d'œstrogènes sur l'endomètre, entraînant une atrophie endométriale responsable des saignements. Le rationnel derrière la présence de 4 jours de placebo dans la Slinda était de diminuer le risque de saignements imprévus par une stimulation de 4 jours de l'endomètre par les œstrogènes produit par les ovaires suite à une réaugmentation de la FSH. Dans la pratique, les saignements peuvent être fort différents d'une femme à l'autre. Au bout d'un an d'utilisation, seulement 25% des utilisatrices auront des saignements au moment attendu, c'est-à-dire en fin de plaquette. 41% auront des saignements non prévisibles (3). Les saignements imprévisibles sont la cause principale d'insatisfaction et d'arrêt des contraceptifs à base de progestatifs. Selon l'étude de Kubba en 2023 (2) 10% des utilisatrices de drospirénone arrêtent à 6 mois suite aux effets secondaires, par rapport à 12% des utilisatrices de désogestrel.

Ces dernières années, l'Agence nationale de la sécurité des médicaments (ANSM) en France a tiré la sonnette d'alarme sur le risque majoré de méningiomes liés à l'utilisation de progestatifs. Ce risque a clairement été démontré pour la Cyprotérone, le Nomegestrol, la Médroxy-pogestérone et la Chlormadinone (4). Pour la progestérone naturelle, la dydrogestérone et les stérilets à base de lévonorgestrel un risque majoré n'a pas pu être démontré. Pour le Désogestrel et la Drospirénone (ainsi que pour le Dienogest), l'étude épidémiologique n'a pas pu étudier ce risque, par limite méthodologique et antériorité insuffisante dans les bases de remboursement de l'Assurance Maladie. Pour ces progestatifs, le risque de méningiome n'est donc pas connu, mais potentiellement également présent. Cependant, il ne faut absolument pas dramatiser ce risque. En effet, une large étude aux Etats-Unis a montré une incidence de méningiome de grade WHO 1 (méningiome hormonosensible) de 1,67/100 000 chez les femmes de 15 à 39 ans et de 10,18/100 000 chez les femmes de 40 à 64 ans (5). Vu la faible incidence dans la population concernée, même un risque relatif majoré de 10, ne concernerait encore qu'un petit nombre de patiente en chiffre absolu. Il est cependant conseillé d'interroger les patientes sous progestatifs sur l'apparition de symptômes évoquant la présence de méningiome. Les symptômes les plus fréquents sont les troubles visuels.

PILULE ŒSTRO-PROGESTATIVE À BASE D'ESTÉROL

La dernière nouveauté en contraception orale hormonale, est la pilule à base d'Estérol et de Drospirénone, apparue sur le marché en 2021 et commercialisée en Belgique sous les noms de Drovelis et Lydisilka. Elle se présente sous forme de 24 comprimés contenant ces deux hormones, suivis de 4 placebos.

Des pilules œstro-progestatives ne contenant pas d'Ethinyl-œstradiol (EE2) mais un œstrogène plus naturel étaient déjà disponibles depuis plus de 10 ans avec en 2009 la commercialisation d'une pilule à base de valérate d'œstradiol (Qlaira) et en 2011 une pilule à base de 17 β œstradiol (Zoely). Ces œstrogènes plus naturels sont beaucoup moins puissants que l'EE2 et interagissent donc moins au niveau hépatique avec plusieurs facteurs dont ceux de la cascade de coagulation, l'angiotensinogène, la SHBG (Sex Hormone Binding globuline) et ont donc un profil métabolique meilleur avec principalement un risque thrombotique veineux moindre. En effet, le risque de thrombose veineuse profonde est lié à l'œstrogénicité de la pilule, aussi bien de la composante de l'œstrogène que du progestatif. Les progestatifs plus androgéniques tels que le lévonorgestrel et le norgestimate ont une œstrogénicité moindre et les pilules œstro-progestatives les contenant (œstro-progestatifs de deuxième génération) un risque thrombotique donc moindre que celles à base d'EE2 contenant des progestatifs moins androgéniques (désogestrel, gestodène, drospirénone, chlormadinone, dienogest) (6). Le choix d'un œstrogène plus naturel, moins œstrogénique, permet donc de l'associer à un progestatif moins androgénique et de diminuer ainsi les effets secondaires androgéniques de la pilule.

L'œstrogénicité et le risque de thrombose veineuse d'une pilule peuvent être estimés par le dosage de la SHBG et par la mesure de la nAPCsr (7). Des modèles de calcul de risque montrent un risque moindre avec cette nouvelle pilule à base d'Estérol et de Drospirénone qu'avec les pilules de deuxième génération à base d'Ethinyl-œstradiol et de lévonorgestrel, et qu'avec les pilules à base d'Œstradiol et d'acétate de nomegestrol. Cependant, les études épidémiologiques ont à ce stade confirmé que les pilules à base d'Œstradiol et de Valérate d'Œstradiol avaient un risque superposable aux pilules de deuxième génération. Pour l'Estérol/Drospirénone nous ne disposons à ce stade pas de suivi épidémiologique suffisant.

L'œstrogénicité moindre de ces pilules pourrait également diminuer les effets secondaires liés aux œstrogènes de type nausées, vomissements, prise de poids, céphalées et tension prémenstruelle.

Les études comparatives n'ont cependant pas démontré d'effets secondaires moindres qu'avec d'autres pilules.

L'Estérol se distingue des autres œstrogènes naturels par une haute biodisponibilité orale, un métabolisme hépatique minime et l'absence d'inhibition des enzymes hépatiques du CYP450. Cependant, vu que l'effet contraceptif de la pilule est lié au progestatif et pas à l'œstrogène, il n'est à ce stade pas clair si l'efficacité de cette pilule est maintenue en présence d'autres médicaments inducteurs du CYP450.

Des études in vitro ont montré une absence de stimulation des cellules cancéreuses mammaires par l'Estérol et un avantage pourrait donc exister d'un point de vue mammaire. Cependant, ce risque reste actuellement à préciser et par ailleurs, il est maintenant clairement démontré que le risque mammaire des hormones est également ou peut-être principalement influencé par les progestatifs (8).

Un moindre effet négatif sur la libido pourrait également être présent. Par contre, l'absence d'augmentation de la SHBG avec cette pilule pourrait signifier une moindre efficacité sur l'acné. Une moindre œstrogénicité peut également expliquer un profil de saignement moins favorable avec plus de risque de saignements inattendus. En effet, des saignements inattendus sont présents chez environ 15% des utilisatrices de cette nouvelle pilule, alors qu'on les retrouve chez 8% des utilisatrices de pilules à base de 30 mg d'EE2 et de drospirénone.

Le prix relativement élevé de ces nouveaux contraceptifs doit sans doute également être pris en considération dans la discussion avec nos patientes.

Les contre-indications (notamment thrombo-emboliques et le cancer du sein) restent les mêmes que les pilules œstro-progestatives classiques.

AUTRES INFOS FLASH SUR LES CONTRACEPTIFS FÉMININS

Une pilule à base de 35 mg d'EE2 et de norgestimate a été à nouveau mise sur le marché sous le nom Cibel (anciennement Cilest). La plus forte dose d'EE2 peut être un avantage en présence de saignements inattendus et ne s'accompagne pas d'un risque thrombotique majoré vu l'association à un progestatif relativement androgénique (pilule de deuxième génération).

Le stérilet hormonal à base de 52 mg de lévonorgestrel est efficace pendant 8 ans d'un point de vue contraceptif (anciennement reconnu seulement pour 5 ans)

Des stérilets avec un dispositif d'insertion plus long ont été mis sur le marché afin de pouvoir être insérés lors de la césarienne. Ils se fixent dans le dôme utérin et ont une durée d'efficacité de 3 ou 10 ans (GYN CS 3 et GYN CS 10).

Lors d'une discussion concernant un désir de stérilisation définitive, une salpingectomie bilatérale peut être proposée comme solution alternative à la pose de clips tubaires. La salpingectomie diminue le risque de cancer de l'ovaire, cancer de mauvais pronostic (9).

Il existe par ailleurs une nouvelle technique chirurgicale permettant de faire la salpingectomie par voie laparoscopique vaginale (technique V-NOTES). Cette voie vaginale évite toute cicatrice cutanée et s'accompagnerait de moins de douleurs qu'une laparoscopie abdominale (10). Elle entraîne cependant d'une cicatrice vaginale nécessitant alors l'absence de pénétration vaginale pendant un mois.

NOUVEAUTÉS EN CONTRACEPTION MASCULINE

Les seules contraceptions masculines actuellement reconnues sont le retrait, le préservatif et la vasectomie (11).

La contraception par retrait nécessite un contrôle de soi important et l'indice de Pearl observé varie entre 1 pour un usage parfait et 20. Le préservatif est utilisé par 21% des couples dans le monde. L'indice de Pearl est de 2 en cas d'usage parfait, mais de 15 dans la vie réelle.

La vasectomie est utilisée par 2% des couples mondialement, avec un succès croissant dans certaines régions (25% des hommes au Québec). L'intervention en soi peut se compliquer de saignement (0,1-2%), d'infection (0,1-2%), de douleurs chroniques (1-5%) ou d'un échec par reperméabilisation (<1%). Un délai de 3 mois est considéré nécessaire avant que la contraception soit efficace et la réalisation d'un spermogramme est nécessaire après ce délai et avant d'arrêter la contraception préexistante.

La vasectomie est toujours considérée par la majorité des sociétés urologiques comme une technique irréversible, même si une chirurgie de réanastomose peut être considérée. Des taux de 50% de grossesses sont décrits après vaso-vasostomie, mais l'accès à cette chirurgie n'est pas toujours facile. Il est recommandé de réaliser une cryopréservation de sperme avant vasectomie.

RECHERCHE EN CONTRACEPTION MASCULINE

Depuis plusieurs dizaines d'années, des recherches sont effectuées sur de multiples contraceptions masculines, cependant sans aucune mise sur le marché à ce stade (12,13).

La Silodosine 8 mg (antagoniste des récepteurs α) utilisée dans les troubles prostatiques, entraîne une anéjaculation, mais semble difficilement acceptable par les hommes dans l'indication de la contraception. L'occlusion réversible ou pas des canaux déférents par des polymères (RISUG,

Vasalgel) ou des hydrogels (ADAM) ont été testés chez l'animal et chez l'homme. Des études plus approfondies sur le Vasalgel sont attendues en 2026.

Une autre stratégie consiste à bloquer la spermatogenèse, soit en bloquant l'axe hypo-thalamo – hypophyso-testiculaire par des hormones, soit localement par des inhibiteurs de l'acide rétinolique, la triptonide ou la chaleur.

Le principe de la contraception hormonale masculine est d'administrer de la testostérone (testostérone, énanthate de testostérone ou undécanoate de testostérone), associée ou pas à de la progestérone afin de bloquer la stimulation des cellules de Sertoli et de Leydig par l'hypophyse et d'obtenir un blocage de la spermatogenèse (nombre de spermatozoïdes inférieur à 1 million par ml) (14). La testostérone a une faible biodisponibilité et initialement seule la voie intramusculaire ou sous-cutanée s'est avérée efficace. L'adjonction d'un progestatif permet d'obtenir plus rapidement une azoospermie. Un délai de minimum 6 semaines et souvent de 3 mois est nécessaire avec contrôle de spermogramme. Il existe par ailleurs des différences ethniques dans la réponse au traitement (plus efficace dans la population asiatique). Après arrêt de la contraception, le retour à la normale du spermogramme prend souvent plus de 3 mois et une autre contraception est conseillée jusqu'à normalisation du spermogramme.

Les effets secondaires décrits sous contraception hormonale masculine sont l'acné 7-46%, le changement de libido 4-42%, le changement de comportement 1-6%, les sueurs nocturnes, la prise de poids 4-24%, l'augmentation de l'hématocrite 1,3%, les changements d'humeur 1-24%, les céphalées, la baisse du LDL et HDL cholestérol.

Très peu souvent (0,6%) on signale l'hypertension artérielle, la dépression, l'asthénie, l'aphtose, la prostatite aigue et le syndrome de Gilbert comme effet secondaire.

Les risques cardio-vasculaires et néoplasiques sont très peu documentés dans ces études qui sont par ailleurs souvent de courte durée (11, 14).

Aux Etats-Unis un gel hormonal sous forme de Testostérone et de Nestérone (Nes T gel) semble prometteur (14). L'homme doit appliquer une fois par jour le gel sur l'épaule et le bras. Chez 85% des hommes testés, le nombre de spermatozoïdes est inférieur à un million par ml après 4 à 12 semaines. Les effets secondaires observés sont l'acné, les sueurs nocturnes et des changements d'humeur. Le retour à la normale du spermogramme après arrêt se fait en 16 semaines (médiane). L'homme ne peut pas prendre de douche pendant 4h et doit éviter tout contact cutané direct avec d'autres personnes pendant ce délai.

La méthode thermique qui consiste à augmenter la température des testicules afin de bloquer la spermato-

genèse est un autre moyen de contraception masculine potentiel et est à l'étude depuis plus de 30 ans (15).

Elle n'est cependant pas reconnue à ce stade.

Une troisième stratégie consiste à rendre les spermatozoïdes inefficaces en bloquant leur maturation dans l'épididyme ou en inhibant leur capacitation dans le système reproductif féminin. Des études pré-cliniques sont en cours avec différents inhibiteurs (12,13).

LA CONTRACEPTION THERMIQUE

La contraception thermique par remontée des testicules est actuellement en cours de recherche principalement en France. Même si elle n'est pas reconnue par l'ANSM, elle est pratiquée de façon courante en France, mais également dans d'autres pays européens dont la Belgique. Le principe est d'élever la température des testicules et de l'épididyme de 2° entraînant une apoptose des cellules germinales de type spermatocytes et spermatides sans affecter les cellules souches, ainsi qu'une diminution de la mobilité et une altération de la morphologie des spermatozoïdes (11). Cette méthode nécessite le refoulement des testicules à l'entrée des canaux inguinaux par le port d'un anneau en silicone pendant 15h tous les jours. Le pénis et le scrotum passent dans l'anneau mais pas les testicules. Un examen préalable est recommandé afin d'exclure un manque de mobilité des testicules. L'antécédent de cryptorchidie, d'hernie inguinale, de cancer du testicule, le varicocèle de grade 3 et l'obésité importante sont considérés des contre-indications.

Un délai de 3 mois et la réalisation d'un spermogramme sont nécessaires afin d'obtenir et de vérifier l'azoo/oligozoospermie. Il est également recommandé de réaliser des spermogrammes de contrôle tous les 3 mois jusqu'à 24 mois, puis tous les 6 mois par la suite. A ce stade, aucune étude n'a analysé les effets au-delà de 4 ans et il est donc déconseillé de poursuivre cette méthode au-delà de 4 ans.

L'indice de Pearl est estimé à 2.

A l'arrêt de la contraception, une autre contraception doit être envisagée pendant 3 mois voire plus, jusqu'à normalisation du spermogramme, vu la suspicion d'un potentiel effet tératogène des cellules soumises à cette élévation de température.

Des questions restent actuellement sans réponse et retardent potentiellement la reconnaissance de cette méthode :

Y-a-t-il un risque de néoplasie testiculaire ?

Quel est le risque tératogène (risque probable avec nécessité de délai avant grossesse à l'arrêt) ?

La méthode est-elle toujours réversible ? Plusieurs cas de réversibilité tardive ont été décrit (6-12 mois).

Ce manque de réponses n'empêche néanmoins pas que plus en plus d'hommes sont intéressés par ce moyen de contraception.

Non accompagnés, seuls 5% des hommes pratiqueront la méthode selon les recommandations françaises.

Il est donc important de les encadrer s'ils font appel aux professionnels de santé.

Vu que la contraception n'est pas reconnue, il n'existe pas de dispositif vendu sous ce nom. Des tutoriels existent sur le web pour confectionner des slips, des dispositifs sont commercialisés sous le nom de 'talisman' et de multiples sites internet et pages sur les réseaux sociaux accompagnent les hommes et couples intéressés.

CONCLUSIONS

Il est important de connaître les différents contraceptifs sur le marché afin de conseiller et d'accompagner au mieux nos patients dans le choix et l'utilisation de la contraception.

En contraception féminine, la gamme de contraceptif s'est étendue avec une pilule progestative à base de Drospirénone et une pilule œstro-progestative à base d'Estérol qui toutes les deux semblent avoir des avantages potentiels, mais dont il est également intéressant de connaître les limites.

En contraception masculine, le retrait, le préservatif et la vasectomie restent les seules contraceptions reconnues, mais la méthode thermique semble avoir de plus en plus d'adeptes. Il est important d'accompagner les patients afin de leur expliquer le principe, les limites et les questions sans réponses à cette nouvelle méthode.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ *Le choix d'un contraceptif nécessite les connaissances de l'efficacité, des contre-indications, de la prise correcte, des effets secondaires des méthodes et des attentes des patients.*
- ▶ *La pilule progestative à base de Drospirénone a comme avantage de ne pas augmenter les risques thromboemboliques mais il est important de prévenir les patientes du profil de saignement variable.*

- ▶ *La pilule œstro-progestative à base d'Estérol a un profil métabolique favorable et un risque de thrombose veineuse très faible. Elle est potentiellement moins efficace pour l'acné et présente un profil de saignement un peu moins favorable que les pilules à base d'éthinyl-œstradiol. Il est donc important de prévenir nos patientes des avantages et des inconvénients potentiels.*
- ▶ *La contraception masculine thermique n'est pas reconnue mais a de plus en plus d'adeptes. Il est important de connaître ses principes et de pouvoir accompagner nos patients.*

RÉFÉRENCES

1. Jadoul P. Quelle contraception en 2014 ? *Louvain Med.* 2013 ; 133(5):275-283.
2. Kubba A, Gemzell-Danielsson K, Palacios S, Wiegatz I, Grandi G, Colli E, et al. The drospirenone (DRSP)-only pill: clinical implications in the daily use. *The European Journal of Contraception and reproductive health care.* 2023; vol 28(1): 36-43.
3. Archer D, Mansour D, Foidart JM. Bleeding Patterns on Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J. Clin Med.* 2022; 11, 4634.
4. Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M, et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ.* 2024; 384:e078078. doi: 10.1136/bmj-2023-078078.
5. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neur Oncol.* 2019; 21(Suppl 5):v1-v100.
6. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 769187.
7. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, Douxfils J, Foidart JM, Kubba A et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *The European Journal of Contraception and reproductive health care.* 2022; 27:373-383.
8. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestin-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: a UK nested case-control study and meta-analysis. *PLOS Medicine.* 2023; 20(3):e1004188.
9. ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstetrics & Gynecology.* 2019; 133(4):p e279-e284.
10. Borodulin O, Stockwell E, Howard D. Cosmetic Surgery-Use of 3mm Ports and Reduced-Port Techniques for Gynecologic Surgery. *Surg Technol Int.* 2020 May 28;36:153-156.
11. Tcherdukian J, Mieusset R, Soufir JC, Huygues E, Martin T, Karsenty G, et al. Contraception masculine: quelles (r)évolutions ? *Progrès en Urologie FMC.* 2020 ; 30 ; F105-111.
12. Yan W, Amory JK. Emerging approaches to male contraception. *Andrology.* 2024; 1-6.
13. Khoudaji I, Zillioux J, Eisenfrats K, Foley D, Smith R. The future of male contraception: a fertile ground. *Transl Androl Urol.* 2018; 7(Suppl 2): S 220-235.
14. Thirumalai A, Page S. Male Hormonal Contraception. *Annu Rev Med.* 2020; 27: 71: 17-31.
15. Mieusset R, Bujan L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *International journal of andrology.* 1994; 17:186-191.

AFFILIATIONS

1. Service de gynécologie et andrologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc
2. Gynécologue procréation médicalement assistée, Centre de Procréation Médicalement Assistée, CHIREC
3. BCEE (Brussels Centre of Expertise in Endometriosis), Cliniques Universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Dre Pascale Jadoul
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Chef de clinique
 Service de gynécologie et andrologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 pascale.jadoul@saintluc.uclouvain.be

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir le RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Lydisilka 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estroestrol monohydraté équivalent à 14,2 mg d'estroestrol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. **Exigence à effet notoire :** Chaque comprimé actif rose contient 40 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé placebo blanc contient 68 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Le comprimé pelliculé actif est rose, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte embossé sur un côté. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Contraception orale. La décision de prescrire Lydisilka doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Lydisilka en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie et mode d'administration. **Comment prendre Lydisilka :** Voie orale. Prendre 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure environ, si nécessaire, avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Chaque plaquette commence avec 24 comprimés actifs roses, suivis de 4 comprimés placebo blancs. Chaque plaquette suivante commence le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis, et l'autocollant correspondant au jour de prise du premier comprimé doit être collé sur la plaquette de comprimés comme indicateur. L'hémorragie de privation commence habituellement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo blancs et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée. Voir « Contrôle du cycle » dans le RCP. **Comment commencer Lydisilka :** Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois) la prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel de la femme, c.-à-d., le premier jour de ses règles, et de cette manière, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Si le premier comprimé est pris au cours des jours 2 à 5 des règles, ce médicament ne sera efficace qu'après les 7 premiers jours consécutifs de prise des comprimés roses actifs. Une méthode contraceptive barrière fiable telle qu'un préservatif doit être utilisée en complément, au cours de ces 7 premiers jours. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer Lydisilka. Si un CHC (contraceptif oral combiné) [COC, anneau vaginal ou dispositif transdermique] était utilisé précédemment : La femme doit commencer à prendre Lydisilka de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, ou au plus tard le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique était utilisé, la femme doit commencer à prendre Lydisilka de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour où un nouvel anneau ou dispositif aurait dû être mis en place. Si une méthode contraceptive uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, était utilisé précédemment : La femme peut passer de la pilule progestative seule à Lydisilka à tout moment (pour un implant ou un DIU, le jour du retrait, et pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés. **Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :** La femme peut commencer Lydisilka immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. **Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :** Il doit être conseillé aux femmes de débiter le traitement entre le 21ème et le 28ème jour après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, il est recommandé de recourir à une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par CHC ou la femme doit attendre le retour de ses règles. En cas d'allaitement, voir le RCP. **Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés :** Les comprimés placebo blancs de la dernière rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de les jeter afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés actifs roses : S'il s'est écoulé moins de 24 heures depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. S'il s'est écoulé 24 heures ou plus depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes : 1. L'intervalle de comprimés sans hormones recommandé est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 4 jours. 2. Sept jours de prise ininterrompue des comprimés actifs roses sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysé-ovarien. En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne : **Jour 1-7 :** L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. En complément, une méthode contraceptive barrière telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches de la période de prise de comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé. **Jour 8-17 :** L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'un comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. **Jour 18-24 :** Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo. Cependant, il est encore possible d'éviter la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire dès lors que la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption : 1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés roses actifs. Les 4 comprimés placebo blancs de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés roses actifs de la deuxième plaquette mais des métorragies ou « spotting » sont possibles pendant la prise des comprimés roses actifs. 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés roses actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors prendre les comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, incluant les jours d'oubli de prise de comprimés, puis continuer avec la plaquette suivante. Si elle n'a pas eu de métorragies et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :** En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex., des vomissements ou une diarrhée), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires. Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé rose actif, un autre comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé rose actif doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans le RCP « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre(s) comprimé(s) rose(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette. **Comment décaler ou retarder les règles :** Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Lydisilka sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs roses de la seconde plaquette. Pendant cette période, des métorragies ou des « spotting » peuvent survenir. La prise normale de Lydisilka recommande ensuite à la prise des comprimés placebo. Pour décaler l'arrivée de ses règles à 2 jours de la semaine autre que celui auquel elle est habituelle avec son schéma de prise, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métorragies et de « spotting » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). **Populations particulières - Personnes âgées :** Lydisilka n'est pas indiquée après la ménopause. **Insuffisance rénale :** Lydisilka

n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Lydisilka est contre-indiquée chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique :** Aucune étude clinique sur Lydisilka n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Lydisilka est contre-indiquée chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. **Population pédiatrique :** Lydisilka est indiquée uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Lydisilka chez les adolescentes âgées de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour les CHC contenant de l'estroestrol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinyloestradiol sont considérées comme étant applicables à l'utilisation de Lydisilka. Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Lydisilka, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue : Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) - TEV - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]). Prédiabète connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse. Telle qu'une résistance à la protéine C activee (CEC) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ; Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée ; Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque ; Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) - présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde [IM]) ou de prodrômes (p. ex., angine de poitrine) ; Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodrômes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]). Prédiabète connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'un hyperhomocystémiémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique) ; Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ; Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que : diabète avec symptômes vasculaires ; Hypertension artérielle sévère ; Dyslipoprotémiémie sévère ; Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère ; Présence ou antécédents de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale ; Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë ; Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) ; Malignités influencées par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connues ou suspectées ; Saignements vaginaux non diagnostiqués ; hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **EFFETS INDESIRABLES : Résumé du profil de sécurité :** Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Lydisilka sont des métorragies (4,3 %), des céphalées (3,2 %), de l'acné (3,2 %) et des hémorragies vaginales (2,7 %) et de la dysménorrhée (2,4 %). **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organes MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000). **Liste des effets indésirables : Infections et infestations :** Peu fréquent : Infection fongique, Infection vaginale, Infection des voies urinaires - Rare : Mastite. **Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes) :** Rare : Fibroadénome du sein. **Affections du système immunitaire - Rare :** Hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Trouble de l'appétit - Rare : Hyperkaliémie, Retention d'eau. **Affections psychiatriques :** Fréquent : Anomalies et troubles de l'humeur⁽¹⁾, trouble de la libido - Peu fréquent : Dépression⁽²⁾, trouble anxieux⁽³⁾, Insomnie, Trouble affectif⁽⁴⁾, Stress - Rare : Nervosité. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalées - Peu fréquent : Migraine, Sensation vertigineuse, Paresthésie, Somnolence - Rare : Amnésie. **Affections oculaires :** Rare : Déficit visuel, Vision trouble, Sècheresse oculaire. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Rare : Vertige. **Affections vasculaires - Peu fréquent :** Bouffée de chaleur - Rare : Hypertension, Thrombose veineuse, Thrombotique, Hypotension, Varice. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Douleur abdominale, Nausées - Peu fréquent : Distension abdominale, Vomissements, Diarrhée - Rare : Reflux gastro-œsophagien, Colite, Trouble de la motilité gastro-intestinale, Constipation, Dyspepsie, Flatulente, Bouche sèche, Gonflement des lèvres. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Acné - Peu fréquent : Alopecie, Hyperhidrose⁽⁵⁾, Affections cutanées⁽⁶⁾ - Rare : Dermatite⁽⁷⁾, trouble pigmentaire⁽⁸⁾, Hirsutisme, Séborrhée, Prurit ; Gonflement du visage, Urticaire, Altération de la couleur cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques - Peu fréquent :** Borsalgie - Rare : Contractions musculaires, Gêne dans un membre, L'umefaction articulaire, Douleur dans les extrémités. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Spasme vésical, Odeur d'urine anormale. **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :** Rare : Grossesse extra-utérine. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent : Douleur mammaire, Métorragie, Hémorragie vaginale, Dysménorrhée, Ménorragie - Peu fréquent : Hémorragie de privation anormale⁽⁹⁾, Gonflement mammaire, Trouble vulvovaginal⁽¹⁰⁾, Pertes vaginales, Syndrome prémenstruel, Masse du sein⁽¹¹⁾, Spasme utérin, Hémorragie utérine, Ménométorragie, Dyspareunie - Rare : Kyste de l'ovaire, troubles de la lactation, Trouble endométrial, Métorragies fonctionnelles, Douleur pelvienne, Affection du mamelon, Altération de la couleur du sein, Saignement pendant les rapports sexuels. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue, Edème, Douleur thoracique, Sensation d'état anormal - Rare : Malaise⁽¹²⁾, Douleur, Hyperthermie. **Investigations :** Fréquent : Fluctuation du poids - Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques, Anomalie des lipides (ou dyslipidémies) - Rare : Augmentation de la pression artérielle, Exploration fonctionnelle rénale anormale, Augmentation du taux sanguin de potassium, Augmentation du taux sanguin de glucose, Diminution de l'hémoglobine, Diminution de l'ytérine sérique, Présence de sang dans les urines. ⁽⁹⁾ ou symptôme affective, colère, humeur euphorique, irritabilité, altération de l'humeur et sautes d'humeur. ⁽¹⁰⁾ y compris humeur dépressive, symptôme dépressif, état lamoyant et dépression. ⁽¹¹⁾ y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. ⁽¹²⁾ y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. ⁽¹³⁾ y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. ⁽¹⁴⁾ y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. ⁽¹⁵⁾ y compris dermatite et eczéma. ⁽¹⁶⁾ y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. ⁽¹⁷⁾ y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. ⁽¹⁸⁾ y compris odeur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. ⁽¹⁹⁾ y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. ⁽²⁰⁾ y compris malaise et diminution de la performance. **Description de certains effets indésirables particuliers :** Une augmentation du risque d'évènement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC (ceci est abordé plus en détails dans le RCP. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC, lesquels sont évoqués dans le RCP : Mises en garde et précautions d'emploi. **Troubles thrombo-emboliques veineux :** Troubles thrombo-emboliques artériels ; Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, colite, colite ulcéreuse, polyarthrite rhumatoïde, diabète, troubles du métabolisme, cholestase, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome de Sjögrenham, syndrome hémolytique et urémique, tordre cholestastique ; Chloasma ; la survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'anxiété héréditaire ou acquise. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. Voir le RCP pour plus d'informations. **Interactions :** Les hémorragies utérines et/ou un écou de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.notifieffetsindesirables.be - e-mail: adr@afmps.be, Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Estetra SRL, Rue Saint Georges 57, 4000 Liège, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1548/002, EU/1/21/1548/003, EU/1/21/1548/004. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 12/2023.

Packaging	CNK	Prix public	< 25 ans*
Lydisilka® 3 x 28	4361-812	€ 38,82	€ 29,82
Lydisilka® 6 x 28	4361-820	€ 67,44	€ 49,44
Lydisilka® 13 x 28	4361-838	€ 134,22	€ 95,22

Lydisilka[®]
3 mg Drospirenone + 14,2 mg Estroel (E4)

Stay yourself

Contraceptif oral combiné avec un oestrogène 'natif'⁽¹⁾ Estroel et le progestatif Drospirenone

Distribution par : **CERES** pharma

Plus d'informations? **Your Belgian partner in women's health**

* patientes en ordre de mutuelle. (1) Foidart, Gaspard, Pequex et al. 2019. Unique vascular benefits of Estroel, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Brinton RD, Genazzani AR, Simoncini T, Stevenson JC, eds. Sex steroids' effects on brain, heart and vessels volume 6: frontiers in gynecological endocrinology. New York, NY: Springer International Publishing; 2019:169-195.

Date d'approbation de la publicité 04/2024

meur dépressive, symptôme dépressif, état lamoyant et dépression. (11) y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. (12) y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. (13) y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. (14) y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. (15) y compris dermatite et eczéma. (16) y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. (17) y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. (18) y compris odeur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. (19) y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. (20) y compris malaise et diminution de la performance. **Description de certains effets indésirables particuliers :** Une augmentation du risque d'évènement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC (ceci est abordé plus en détails dans le RCP. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC, lesquels sont évoqués dans le RCP : Mises en garde et précautions d'emploi. **Troubles thrombo-emboliques veineux :** Troubles thrombo-emboliques artériels ; Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, colite, colite ulcéreuse, polyarthrite rhumatoïde, diabète, troubles du métabolisme, cholestase, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome de Sjögrenham, syndrome hémolytique et urémique, tordre cholestastique ; Chloasma ; la survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'anxiété héréditaire ou acquise. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. Voir le RCP pour plus d'informations. **Interactions :** Les hémorragies utérines et/ou un écou de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.notifieffetsindesirables.be - e-mail: adr@afmps.be, Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Estetra SRL, Rue Saint Georges 57, 4000 Liège, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1548/002, EU/1/21/1548/003, EU/1/21/1548/004. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 12/2023.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the full leaflet for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT.** Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Each pre-filled syringe contains inclisiran sodium equivalent to 284 mg inclisiran in 1.5 ml solution. Each ml contains inclisiran sodium equivalent to 189 mg inclisiran. For the full list of excipients, see section 6.1 of the full leaflet. **PHARMACEUTICAL FORM.** Solution for injection (injection). The solution is clear, colourless to pale yellow, and essentially free of particulates. **THERAPEUTIC INDICATIONS.** Leqvio is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet: in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin, or alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION.** Posology. The recommended dose is 284

mg inclisiran administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months. **Missed doses.** If a planned dose is missed by less than 3 months, inclisiran should be administered and dosing continued according to the patient's original schedule. If a planned dose is missed by more than 3 months, a new dosing schedule should be started – inclisiran should be administered initially, again at 3 months, followed by every 6 months. **Treatment transition from monoclonal antibody PCSK9 inhibitors.** Inclisiran can be administered immediately after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor. To maintain LDL-C lowering it is recommended that inclisiran is administered within 2 weeks after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor. **Special populations. Elderly (age ≥65 years).** No dose adjustment is necessary in elderly patients. **Hepatic impairment.** No dose adjustments are necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 5.2 of the full leaflet). Inclisiran should be used with caution in patients with severe hepatic impairment. **Renal impairment.** No dose adjustments are necessary for patients with mild, moderate or severe renal impairment or patients with end-stage renal disease (see section 5.2 of the full leaflet). There is limited experience with inclisiran in patients with severe renal impairment. Inclisiran should be used with caution in these patients. See section 4.4 of the full leaflet for precautions to take in case of haemodialysis. **Paediatric population.** The safety and efficacy of inclisiran in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available. **Method of administration.** Subcutaneous use. Inclisiran is for subcutaneous injection into the abdomen; alternative injection sites include the upper arm or thigh. Injections should not be given into areas of active skin disease or injury such as sunburns, skin rashes, inflammation or skin infections. Each 284 mg dose is administered using a single pre-filled syringe. Each pre-filled syringe is for single use only. Inclisiran is intended for administration by a healthcare professional. **CONTRAINDICATIONS.** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the full leaflet. **UNDESIRABLE EFFECTS.** **Summary of the safety profile.** The only adverse reactions associated with inclisiran were adverse reactions at the injection site (8.2%). **Tabulated list of adverse reactions.** Adverse reactions are presented by system organ class (Table 1). Frequency categories are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000

to <1/1,000); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). **Table 1. Adverse reactions reported in patients treated with inclisiran. System organ class : Adverse reaction : Frequency category.** General disorders and administration site conditions : Adverse reactions at the injection site¹ : Common. ¹ See section "Description of selected adverse reactions" **Description of selected adverse reactions. Adverse reactions at the injection site.** Adverse reactions at the injection site occurred in 8.2% and 1.8% of inclisiran and placebo patients, respectively, in the pivotal studies. The proportion of patients in each group who discontinued treatment due to adverse reactions at the injection site was 0.2% and 0.0%, respectively. All of these adverse reactions were mild or moderate in severity, transient and resolved without sequelae. The most frequently occurring adverse reactions at the injection site in patients treated with inclisiran were injection site reaction (3.1%), injection site pain (2.2%), injection site erythema (1.6%), and injection site rash (0.7%). **Special populations. Elderly.** Of the 1,833 patients treated with inclisiran in the pivotal studies, 981 (54%) were 65 years of age or older, while 239 (13%) were 75 years of age or older. No overall differences in safety were observed between these patients and younger patients. **Immunogenicity.** In the pivotal studies 1,830 patients were tested for anti-drug antibodies. Confirmed positivity was detected in 1.8% (33/1,830) of patients prior to dosing and in 4.9% (90/1,830) of patients during the 18 months of treatment with inclisiran. No clinically significant differences in the clinical efficacy, safety or pharmacodynamic profiles of inclisiran were observed in the patients who tested positive for anti-inclisiran antibodies. **Laboratory values.** In the phase III clinical studies, there were more frequent elevations of serum hepatic transaminases between >1x the upper limit of normal (ULN) and ≤3x ULN in patients on inclisiran (ALT: 19.7% and AST: 17.2%) than in patients on placebo (ALT: 13.6% and AST: 11.1%). These elevations did not progress to exceed the clinically relevant threshold of 3x ULN, were associated with adverse reactions or other **Reporting of suspected adverse reactions.** Reactions after authorisation of the medicinal product. It allows continued monitoring of the product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national **AUTHORISATION HOLDER.** Novartis Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Ireland. **AUTHORISATION NUMBER(S).** EU/1/20/1494/001-002. **MODE OF DELIVERY.** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 10.08.2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

to <1/1,000); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). **Table 1. Adverse reactions reported in patients treated with inclisiran. System organ class : Adverse reaction : Frequency category.** General disorders and administration site conditions : Adverse reactions at the injection site¹ : Common. ¹ See section "Description of selected adverse reactions" **Description of selected adverse reactions. Adverse reactions at the injection site.** Adverse reactions at the injection site occurred in 8.2% and 1.8% of inclisiran and placebo patients, respectively, in the pivotal studies. The proportion of patients in each group who discontinued treatment due to adverse reactions at the injection site was 0.2% and 0.0%, respectively. All of these adverse reactions were mild or moderate in severity, transient and resolved without sequelae. The most frequently occurring adverse reactions at the injection site in patients treated with inclisiran were injection site reaction (3.1%), injection site pain (2.2%), injection site erythema (1.6%), and injection site rash (0.7%). **Special populations. Elderly.** Of the 1,833 patients treated with inclisiran in the pivotal studies, 981 (54%) were 65 years of age or older, while 239 (13%) were 75 years of age or older. No overall differences in safety were observed between these patients and younger patients. **Immunogenicity.** In the pivotal studies 1,830 patients were tested for anti-drug antibodies. Confirmed positivity was detected in 1.8% (33/1,830) of patients prior to dosing and in 4.9% (90/1,830) of patients during the 18 months of treatment with inclisiran. No clinically significant differences in the clinical efficacy, safety or pharmacodynamic profiles of inclisiran were observed in the patients who tested positive for anti-inclisiran antibodies. **Laboratory values.** In the phase III clinical studies, there were more frequent elevations of serum hepatic transaminases between >1x the upper limit of normal (ULN) and ≤3x ULN in patients on inclisiran (ALT: 19.7% and AST: 17.2%) than in patients on placebo (ALT: 13.6% and AST: 11.1%). These elevations did not progress to exceed the clinically relevant threshold of 3x ULN, were associated with adverse reactions or other **Reporting of suspected adverse reactions.** Reactions after authorisation of the medicinal product. It allows continued monitoring of the product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national **AUTHORISATION HOLDER.** Novartis Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Ireland. **AUTHORISATION NUMBER(S).** EU/1/20/1494/001-002. **MODE OF DELIVERY.** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 10.08.2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

Leqvio® 1 syringe	P.P. (€)	Co-payment	
		Normally insured	Preferent. insured
HeFH	2.233,96	0,00	0,00
ASCVD		12,10	8,00



As a strong complement to a maximal standard therapy¹

TWO REASONS TO LOVE LEQVIO® (inclisiran)

SIMPLICITY & EFFICACY

Two doses a year.^{1*} | **52% effective and sustained LDL-C reduction.^{1*}**

LEQVIO® is available and reimbursed in Belgium²:

- In adults with atherosclerotic cardiovascular disease documented by a prior coronary heart disease (CHD), cerebrovascular disease (CVD), or peripheral arterial disease (PAD) with LDL-C ≥100 mg/dL despite treatment for a minimum of 6 weeks with a statin at maximum tolerated dose (except in case of intolerance or contraindication) in combination with ezetimibe (except in case of intolerance or contraindication).
- In adult with heterozygous familial hypercholesterolaemia, defined by a score >8 points on the « Dutch Lipid Clinical Network, clinical criteria for diagnosis of HeFH » with LDL-C ≥100 mg/dL despite a minimum of 6 weeks treatment with a maximum tolerated dose of a statin in combination with ezetimibe or with ezetimibe without a statin (in case of statin intolerance or contraindication) or with a statin without ezetimibe (in case of ezetimibe intolerance or contraindication).

patients on placebo (ALT: 13.6% and AST: 11.1%). These elevations did not progress to exceed the clinically relevant threshold of 3x ULN, were associated with adverse reactions or other **Reporting of suspected adverse reactions.** Reactions after authorisation of the medicinal product. It allows continued monitoring of the product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national **AUTHORISATION HOLDER.** Novartis Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Ireland. **AUTHORISATION NUMBER(S).** EU/1/20/1494/001-002. **MODE OF DELIVERY.** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 10.08.2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>



1. Leqvio® SmPC; 2. www.riziv.fgov.be, Leqvio §11360000 and §11370000. *LEQVIO® is dosed initially, again at 3 months, and then once every 6 months.¹ †LDL-C-reduction was maintained during each 6-month dosing interval.¹ BE2309215061 - 21/09/2023



Médecine et Ausique
La Symphonie neuronale
Le cerveau de Ravel

Livre lu
Musicophilia

Art et médecine
L'adieu à celle qui n'est plus

Émérites
Hommage aux professeur-es émérites 2024



Ama CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

AMA CONTACTS 131 NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2024

EDITORIAL

Martin Buyschaert..... 603

MÉDECINE ET MUSIQUE

La Symphonie neuronale

Yves Pirson..... 604

Le cerveau de Ravel

Eric Constant..... 607

ART ET MÉDECINE

L'adieu à celle qui n'est plus

Carl Vanwelde 612

LIVRE LU

Jean-Claude Debongnie 614

ÉMÉRITES

Hommage aux professeur-es émérités 2024.... 615

EDITORIAL

C'est davantage en « chef d'orchestre » qu'en Rédacteur que j'ai le plaisir de préfacier ce dernier numéro Ama Contacts de l'année 2024.

Il est en effet en grande partie consacré à la musique. Ou mieux, à l'interrelation étroite entre musique et médecine, qui fut magnifiée au cours d'un colloque récent sur le site de l'UCLouvain organisé par le GHMSS (Groupe d'Histoire de la Médecine et des Sciences de la Santé).

Interrelation à travers des compositeurs célèbres ; interrelation à travers la littérature.

Merci de tout cœur aux auteurs de cette symphonie qui illustre la volonté d'éclectisme de l'Ama Contacts.

Autre partition. Le second volet du journal veut rendre hommage, comme chaque année, aux professeurs émérites 2024 de l'UCLouvain.

Je leur souhaite bon vent dans leur nouvelle carrière de jeune Ancien, émérite... Bonne lecture et excellentes fêtes de fin d'année.

Martin Buyschaert

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

*BUREAU

Martin Buyschaert, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie,
Daniel Vanthuynne, Yves Pirson, Maurice Einhorn, Frédéric Thys, C. Brohet

ÉDITEUR RESPONSABLE

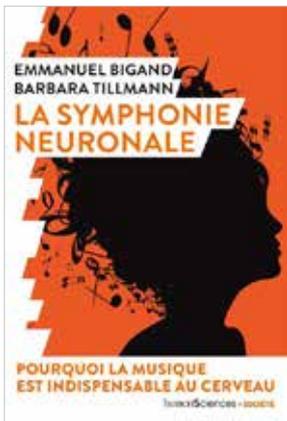
Martin Buyschaert
Avenue E. Mounier 52, Bte B1.52.15 – 1200 Bruxelles

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Nous appliquons la nouvelle orthographe, grâce au logiciel Recto-Verso développé par les linguistes informaticiens du Centre de traitement automatique du langage de l'UCLouvain (CENTAL).

COUVERTURE

Tableau d'André Goffinet représentant un « diagramme de Voronoi »



La Symphonie neuronale*

Yves Pirson

Je vais vous résumer un livre qui est à la frontière de la musique et des neurosciences. Il nous convainc que la musique est bien plus qu'un passe-temps agréable, et même bien plus qu'un art... Le sous-titre en est d'ailleurs éloquent : « Pourquoi la musique est indispensable au cerveau ». Ses deux auteurs font en effet la preuve que la musique contribue à construire notre cerveau, autant qu'à le garder en bon état de marche.

Deux mots sur les deux auteurs

- Emmanuel BIGAND a été musicien d'orchestre ; il est aujourd'hui professeur de psychologie cognitive et chercheur au CNRS avec, comme thématique principale, l'étude des processus cognitifs impliqués dans la perception de la musique.
- Barbara TILMANN est elle aussi directrice de recherche au CNRS à Lyon. Ses travaux ont contribué à révéler le rôle bénéfique de la musique dans le traitement de troubles cognitifs.

Vous avez compris que le ton du livre est résolument scientifique.

Ce livre a été publié en 2021 aux Editions humenSciences, santé à Paris. Il compte un peu plus de 200 pages et il décline en une quarantaine de chapitres répartis en 5 parties qui égrènent les étapes de la vie :

1. La musique à l'embryon de la vie (stade pré-natal)
2. Pourquoi le bébé naît-il musical ?
3. Plaidoyer pour musicaliser l'éducation
4. Bien vivre avec la musique (entendez, au cours de toute la vie adulte)
5. La musique lorsque le cerveau vacille (qui répertorie les bénéfices de la musicothérapie sur nos cerveaux vieillissants)

... Sans oublier que le livre s'ouvre, non par une préface, mais par un PRÉLUDE et qu'il se ferme sur une synthèse intitulée « En guise de coda », clôturée comme il se doit par un POST-LUDE !

Le prélude explicite la thèse des auteurs par l'exemple suivant : « Imaginez que l'on vous demande de choisir pour votre enfant la pratique d'un instrument de musique ou celle d'un sport ou d'une langue étrangère. Eh bien, la musique passe

généralement APRÈS, car même si nous la considérons comme importante, elle ne paraît pas aussi ESSENTIELLE que d'autres activités ».

Cet ouvrage prend à contre-pied cette conception. La musique est, pour les auteurs, une nécessité BIOLOGIQUE de l'être humain, car elle a contribué à transformer notre cerveau en vue de régler des problèmes adaptatifs décisifs pour la survie de l'espèce.

Qui plus est, la musique, écrivent-ils, est indispensable pour la vie des humains, tout au long de leur existence.

Pour quelles raisons est-elle aussi indispensable ?

Pour le comprendre, il faut rappeler que l'évolution extraordinaire du cerveau humain sur plusieurs millions d'années correspond au développement de deux types d'intelligence : l'intelligence COGNITIVE (mesurée par le QI) ET l'intelligence AFFECTIVE et SOCIALE, celle-ci étant tout aussi importante que celle-là. Et ces deux formes d'intelligence gagnent à être harmonisées (le choix de cet adjectif n'étant pas innocent...).

La musique, vous le savez, stimule précisément, de façon complice, ces deux formes d'intelligence, la cognitive et la socio-émotionnelle, l'enrichissement de l'une entraînant le raffinement de l'autre.

Ce pouvoir de la musique commence dès la vie intra-utérine : c'est l'objet de la première partie : « La musique à l'embryon de la vie ».

Avant d'entrer dans le vif du sujet, les auteurs remontent dans l'histoire de l'homme pour s'arrêter sur les premières traces des outils de communication de nos ancêtres.

Alors que la lecture et l'écriture apparaissent vers 6000 ans avant J-C, l'aptitude humaine pour la musique est bien plus ancienne : des études archéologiques récentes ont mis au jour des flûtes taillées dans l'os, remontant à 40.000, voire 60.000 ans avant J-C.

Ainsi donc, avant d'avoir le pouvoir d'exprimer leurs sentiments par le langage, les humains ont utilisé un langage fait de notes et de rythmes !

Ce qui est avéré dans l'histoire de l'humanité se retrouve dans l'histoire de chacune de nos vies. On en arrive aux observations ayant trait à notre vie intra-utérine.

* Résumé du livre de E. Bigand et B. Tillmann. CEHPM, réunion du 24/02/24 (Centre d'Etude d'Histoire de la Pharmacie et de la Médecine).

Plusieurs observations font la preuve que des sons entendus *in utero* sont déjà un apprentissage qui laisse une empreinte. Exemple : des nourrissons nés en Corée et adoptés par des familles néerlandaises vont être plus performants dans l'apprentissage de la langue coréenne que les nourrissons néerlandais. Autrement dit, le langage entendu **avant** la naissance laisse une trace qui est en quelque sorte une « carte postale » adressée au fœtus.

Carte postale qui est un peu déformée par le passage du son à travers le liquide amniotique. Le fœtus perçoit essentiellement les voyelles (très peu les consonnes) qui sont des sons périodiques harmoniques produits par la vibration des cordes vocales ... Comme la musique ! Autrement dit, le langage se présente à lui comme une petite musique. Au fond, le fœtus apprend que nous chantons bien avant de savoir que nous parlons !

Et on peut aussi constater, après la naissance, que les nourrissons reconnaissent – et préfèrent – les musiques auxquelles ils ont été familiarisés *in utero*.

Les sons musicaux sont en fait la toute première expression de connexion à l'autre dont le petit humain fait l'expérience *in utero*.

Sur le plan thérapeutique maintenant, nous apprenons que la musicothérapie s'applique aux grands prématurés !

On sait que ces grands prématurés sont constamment stimulés, de façon invasive, par le bruit des machines et du personnel hospitalier. Eh bien, dans de nombreux services, la musique est utilisée pour accompagner les soins et améliorer le bien-être du grand prématuré. Et ça marche ! L'écoute de la musique augmente leur taux de bêta-endorphine (dont on connaît le pouvoir analgésique), elle ralentit leur rythme cardiaque et abaisse leur tension artérielle. On objective même un effet favorable sur leur développement cérébral.

Ça marche en tout cas avec une berceuse de Brahms. Le livre ne nous dit pas si ce serait vrai avec du hard-rock ou du rap !

Cette aptitude innée à la musique doit bien avoir une raison : c'est l'objet de la **deuxième partie**.

Le nourrisson est un véritable « musicien en herbe ». Il est capable de percevoir toutes les caractéristiques d'une séquence de sons : hauteur, intensité, durée et tempo.

Ce n'est pas pour rien que, spontanément et dans toutes les cultures, une mère CHANTE à son enfant pour le calmer ou le rassurer. Cela entraîne par exemple une baisse de son taux de cortisol. Et c'est clairement plus efficace, à ce titre, que le parler bébé ou le langage adulte !

Une fonction peut-être encore plus importante de la musicalité communicative à l'adresse du nourrisson, c'est qu'elle est le meilleur PRÉCURSEUR DU LANGAGE.

Un dernier avantage de l'exposition du nourrisson à la musique est qu'elle crée un LIEN SOCIAL avec son environnement.

Il se crée ainsi par la musique, en concluent les auteurs, un cercle vertueux entre cognition et émotion, qui contribue, on le devine, au renforcement de la neuroplasticité.

La conclusion pratique est que le développement d'activités musicales dans les crèches doit être plus largement encouragé. Et si elles existent déjà dans certaines crèches, c'est à titre de divertissement, alors que l'écoute de la musique

– c'est la thèse des auteurs –, devrait être considérée comme une véritable pratique éducative.

Les auteurs rapportent une de leurs études qui paraît convaincante : des séances répétées de 45' de musique améliore les capacités linguistiques de nos petits musiciens en herbe !

Pourquoi dès lors ne pas donner plus de place à la musique à l'école également ?

Nous voici à la **troisième partie** du livre : « *Musicaliser l'éducation* ».

Notre société hyperactive demande très vite aux enfants des efforts cognitifs proches de ceux de l'adulte. Or, encourager toujours plus les enfants vers l'excellence et la compétition, peut avoir des effets opposés. S'en prémunir passe par une éducation bienveillante.

Les études scientifiques montrent que les activités musicales peuvent puissamment y concourir. Sachant qu'il s'agit moins d'apprendre la musique qu'éduquer par la musique.

Les activités musicales ont en effet la propriété de stimuler, de façon synchrone, les compétences cognitives et les compétences affectives, sociales et motrices de l'enfant. D'où le titre de cet ouvrage « *La symphonie neuronale* ». Sans compter que l'activité musicale que l'éducateur partage avec l'enfant a le pouvoir de tisser des liens de confiance et de respect mutuels.

On sait qu'il est plus difficile de se disputer avec des personnes avec lesquelles on vient de chanter... Ce n'est pas pour rien que l'Assemblée Nationale en France, propose des séances de chant collectif à ses députés !

Il est en tout cas dommage que la musique soit le « parent pauvre » de l'enseignement primaire. Car les enseignants devraient savoir que les activités musicales facilitent les autres acquisitions scolaires, que ce soit la lecture ou le calcul. Ainsi, les écoliers bénéficiant d'interventions musicales (2h de musique par semaine suffisent) réussissent mieux que les autres dans des matières n'ayant rien à voir, *a priori*, avec la musique, comme la reconnaissance de mots dans un texte.

Les auteurs illustrent, notamment, le pouvoir de la musique sur le langage.

C'est ainsi qu'une étude détaillée montre clairement que le groupe d'enfants qui est engagé dans une activité musicale apprend plus vite la lecture qu'un groupe témoin comparable, sans pratique musicale.

Par quels mécanismes ? Très probablement parce que la musique prépare les différentes aptitudes qui seront sollicitées pour le traitement de la langue. Tout porte à croire que les processus d'acquisition communs à la musique et au langage passent par le tronc cérébral, qui agit comme une photocopieuse entre l'appareil auditif et le cortex. Nous apprenons dans ce livre que l'introduction d'un programme d'activité musicale aide les enfants dyslexiques dans le traitement du langage. Et c'est tout aussi vrai pour l'arithmétique.

La musique rend-elle l'enfant plus intelligent ?

Une équipe de Toronto a étudié l'effet, sur le développement du QI, de 4 activités : musique instrumentale, musique chantée, théâtre ou autre activité au choix, et ce, chez des ados de 14 à 16 ans durant un an. Résultat : le QI augmente,

en moyenne, chez tous les enfants, mais on observe que cette augmentation est la plus marquée dans les deux groupes « musique ».

S'agissant de l'intelligence, il est bien intéressant de lire, dans l'autobiographie d'Albert Einstein (qui était aussi violoniste à ses heures) : *La découverte de la relativité restreinte m'est arrivée par intuition, et la musique était la force motrice, derrière cette intuition. Ma découverte était le résultat de la perception musicale.*

Un dernier argumentaire dans le plaidoyer des auteurs pour la musicalisation de l'éducation, c'est sa capacité à susciter l'empathie et la socialisation, ce qui n'est pas à négliger dans une société du « moi-je », qui de plus est envahie par les écrans.

On peut ainsi montrer, études à l'appui, que la participation à des ateliers-musique améliore la reconnaissance des émotions, ce qui est la base de l'empathie. Qui plus est, c'est chez les enfants ayant au départ le niveau le plus faible d'aptitudes sociales et empathiques que l'amélioration est la plus marquée. Augmentation qui va de pair, comme dans les études précédentes portant sur les bébés, avec une majoration mesurable de la production d'endorphine.

En résumé de cette troisième partie, musicaliser l'éducation, tant en famille qu'à l'école, va faciliter les apprentissages cognitifs, et ce, dans un climat de confiance et de collaboration, favorisant ainsi la socialisation de l'enfant.

Je me permets de faire l'impasse sur la **4^e partie** qui couvre l'âge adulte car je crois que je prêche ce matin à des convaincus...

Je termine par **la 5^e partie** qui n'est pas la moins intéressante, vous allez voir.

Dans l'introduction de cette dernière partie, intitulée *La musique quand le cerveau vacille* – ça nous concerne – les auteurs font appel à des notions de neurophysiologie.

Réalisons bien, nous disent-ils, que le cortex auditif est connecté au système limbique, qui, lui, stimule les réactions émotionnelles, mais aussi au cortex moteur, qui est bien sûr important pour le traitement rythmique de l'information.

Au total, la perception (ou la production) de la musique nécessite une coordination d'un réseau de neurones impliquant des structures perceptives, cognitives, émotionnelles et motrices, constituant la fameuse « symphonie neuronale ».

Ce « recouvrement neuronal », dont nous ne connaissons pas encore tous les mécanismes, explique sans doute les nombreux effets de la MUSICOTHERAPIE.

Un des plus connus est l'apaisement ou encore l'effet analgésique : c'est bien pourquoi la musique est utilisée lors de traitements médicaux lourds comme la chimiothérapie.

Autre effet remarquable de la musique : la récupération des capacités cognitives – dont le langage – après un AVC.

Dans une grande étude clinique, trois groupes de patients ont été suivis pendant plus de 6 mois. Le groupe « musique » écoute de la musique 2h/j, le groupe « audio » écoute un livre-audio durant 2h et le groupe « contrôle » n'a pas de séance auditive. Résultat : le groupe « musique » affiche des

progrès plus marqués en mémoire verbale ainsi qu'un score moindre de confusion et de dépression, et ce, 6 mois après l'AVC.

D'autres essais cliniques, dont je vous épargne les détails, montrent qu'une activité musicale quotidienne favorise la récupération MOTRICE après un AVC.

Elle améliore aussi la marche chez les patients atteints de Parkinson.

La musique vient également au secours de la MÉMOIRE. Tant la mémoire sémantique que la mémoire épisodique.

La mémoire SÉMANTIQUE, c'est p.ex. « Paris est la capitale de la France, ou $8 \times 5 = 40$ ». Eh bien, on constate qu'une mélodie est un support efficace pour mémoriser un texte.

La structure rythmique facilite en effet le découpage d'un texte en unités pertinentes, ce qui favorise la transcription des informations en mémoire de travail et en mémoire à long terme.

La mémoire ÉPISODIQUE, c'est typiquement la mémoire autobiographique. Eh bien, l'écoute de certains morceaux musicaux correspondant à une période de vie de l'individu âgé, permet souvent la remémoration d'événements vécus, et parfois même l'accès à certains détails qui y sont attachés.

En résumé : musicaliser l'information en facilite la mémorisation.

La musique peut-elle atténuer ou retarder le vieillissement cérébral physiologique ?

Plusieurs observations vont clairement dans ce sens. Une des plus convaincantes est le suivi de jumeaux monozygotes discordants pour la pratique musicale. Vous devinez le résultat : les jumeaux ayant fait de la musique présentent moins de déficit cognitif et moins de démences que leurs pairs non musicalisés.

Et il n'est jamais trop tard pour apprendre. Et quand ce n'est pas (ou plus) possible d'apprendre à jouer d'un instrument ou de chanter, l'ÉCOUTE de la musique suffit déjà à mieux récupérer d'un AVC, et ce, en termes de fluence verbale et de mémoire de travail, notamment.

Autre avantage de la musique : c'est une activité plaisante, que l'on peut partager avec des proches ; elle peut donc aussi contribuer à lutter contre l'isolement.

Enfin, c'est bien connu, écouter une bonne musique une demi-heure avant le coucher peut favoriser un sommeil réparateur.

Ma sœur se rend régulièrement avec sa chorale dans les maisons de repos de ma Gaume natale. Elle m'a dit plus d'une fois à quel point elle avait pu voir que leur récital était une véritable oasis pour des personnes qui, parfois, ne parlaient quasi plus, mais étaient encore capables de reprendre en chœur des chansons de leur époque, ou tout simplement vivaient et partageaient une parenthèse enchantée.

Moi aussi j'ai été enchanté par la lecture de cet ouvrage et ravi d'avoir pu, je l'espère, vous inciter à le butiner avec autant de plaisir que moi !

Le cerveau de Ravel

Eric Constant*, M.D., Ph.D.

Introduction

Maurice Ravel est né à Ciboure en France en 1875. Très vite, la famille ira habiter Paris. Sa mère, d'origine basque, influencera considérablement son activité de composition, où se retrouvera le goût des rythmes et des couleurs d'Espagne (voir par exemple sa Rhapsodie espagnole, écrite en 1907). Son père, né en Suisse, est ingénieur. Il rencontrera celle qui allait devenir son épouse en Espagne. C'était un mélomane averti. Maurice Ravel a un frère, Edouard.

Il suivra ses premiers cours de piano dès l'âge de 6 ans. À 12 ans, il débute l'harmonie et la composition. Mais il sera plutôt paresseux au Conservatoire. Ne parvenant pas à décrocher un premier prix à la fin de ses études, il sera radié du Conservatoire en 1895. Il échouera ensuite cinq fois au Prix de composition de Rome (de 1900 à 1905). Des rencontres avec plusieurs compositeurs de l'époque, dont Emmanuel Chabrier et Erick Satie auront une influence considérable sur son œuvre.

Des épreuves de vie précoces

Tôt dans sa vie, Maurice Ravel devra faire face à des épreuves de vie douloureuses. En 1908, son père décède d'un accident vasculaire cérébral à l'âge de 76 ans. Il sera exempté du service militaire pour « faiblesse ». Il est vrai qu'il est plutôt chétif et ne mesure que 1,61 mètre. Il ne pourra pas être mobilisé pour la guerre 1914-1918 ; ce qu'il vivra très mal. Se pose un vrai dilemme dans sa tête : doit-il quitter sa mère au risque de la laisser seule, ou bien refuser l'appel de la patrie ? Il finira par se faire engager comme conducteur de poids lourds. Il voulait toutefois être muté dans l'aviation, mais il sera recalé en raison d'une « hypertrophie au cœur », dont on ne saura pas beaucoup plus¹.

En 1916 (il est alors âgé de 41 ans), apparaissent ses premiers signes de dépression : il se plaindra d'apathie, d'insomnie et de tristesse. Sa musique et sa mère lui manquent ! Il parlera de sa « neurasthénie ».

Puis en 1917, sa mère décède. Il se sentira coupable : et si sa mère s'était laissée mourir de chagrin ?

À nouveau, il est déprimé, mange peu, a perdu du poids. Il est réformé temporairement puis définitivement car on lui découvre une anomalie au niveau du sommet du poumon droit (tuberculose). En 1918, il tente de se remettre au piano mais l'esprit n'y est pas. Il recevra de la valériane (pour

insomnie) et du cacodylate (dérivé de l'arsenic comme remontant). Mais le deuil de sa mère le poursuit... Puis son oncle (frère de son père) décède, ce qui n'arrange rien. Pour la première fois, Il évoque des idées suicidaires.

Les années de gloire

En 1921, Maurice Ravel achètera une maison au calme à Montfort (46 km de Paris). A partir de 1921, sa musique dépasse les frontières de la France. Il jouera à Londres, New York (1928) avec grand succès.

En 1928, il composera son fameux « Boléro ». Une spectatrice crie : « *Au fou, au fou!* » lors de la première. Ravel dira : « *Celle-là, elle a compris!* ». Il s'est, en fait, inspiré du bruit martelé des usines et de la cadence incessante des coups du marteau. Il appelle cela « *la beauté folle des machines* ». Ce boléro devait évoquer l'automatisme d'une chaîne d'usine. Il imaginait les ouvriers et ouvrières quittant l'atelier pour participer à une danse générale. Il dira lui-même que ce Boléro est une œuvre « *vide de musique* ».

Cette fascination pour les nouvelles technologies, « *la beauté folle des machines* » lui vient de son père, ingénieur et inventeur (il inventera un moteur à 2 temps, une machine à fabriquer des sacs en papier, ...).

Le tempérament du compositeur

Nous pouvons certainement retrouver chez Maurice Ravel un tempérament obsessionnel². Il est décrit comme exigeant envers lui-même et les autres, il a le souci du détail (il ne pouvait pas se présenter en concert sans ses fameuses chaussures noires vernies). La composition prend chez lui des allures de maladie, avec fièvre, asthénie, et inappétence. Il compare la composition musicale à un exercice de mathématiques (influence de son père ingénieur ?).

À la mort de son père, il devient le chef de famille et prend sa mère sous sa protection. Il a vécu 42 ans avec elle. Son décès (elle mourra dans ses bras) sera suivi de plusieurs années de dépression. Cet attachement massif à sa mère se retrouvera dans sa musique et son goût pour cette musique chaude et ensoleillée du Sud-Ouest. Il cherchera à cacher à sa mère sa demande d'incorporation en 1914.

Sa gouvernante plus tard, ne sera-t-elle pas son substitut maternel ? C'est elle qu'il demandera à son chevet avant de mourir.

* Directeur médical du Centre Hospitalier Spécialisé Notre-Dame des Anges, Liège
Professeur invité UCLouvain et ULiège
Membre titulaire de l'Académie royale de Médecine de Belgique

Maurice Ravel aime le monde de l'enfance : les petits automates, les boîtes à musique, les jouets. Il puisera d'ailleurs son inspiration musicale dans les contes traditionnels.

Il ne s'est jamais marié, on ne lui a connu aucune maîtresse officielle. Le « psy » pourrait aisément émettre l'hypothèse que son attachement à sa mère l'ait quelque peu perturbé dans ses relations avec les femmes. Rien dans son attitude ne laisse penser à une homosexualité latente... On apprend qu'il fréquentait des « dames », c'est-à-dire des prostituées. Ne pourrait-on pas dire qu'il réserve l'affection à sa mère et l'amour physique à une prostituée ?

Voici ce qu'il en dira : « La morale, c'est celle que je pratique et que je suis décidé à continuer. Nous ne sommes pas faits pour nous marier, nous autres artistes. Nous sommes rarement normaux et notre vie l'est encore moins... »

Nous pourrions également dire que Ravel se cache derrière sa musique, trahissant une sensualité évidente. Est-ce le moyen d'assouvir ses désirs cachés et inconscients ?¹

Le début de la maladie mystérieuse

En 1929 (il est alors âgé de 54 ans), Maurice Ravel part en tournée en Europe. Sa fatigue se fait sentir. Il composera son Concerto pour la main gauche (en hommage à un pianiste autrichien, Paul Wittgenstein, ayant perdu son bras droit à la guerre). Mais le compositeur est lent, sa recherche de la perfection l'épuise peu à peu.

En 1930, il aura beaucoup de mal à terminer son Concerto en sol. Cette fatigue excessive ne semble pas normale, avec des insomnies à nouveau présentes. Mais l'écriture reste normale...

Dès 1931, sa fatigue est omniprésente et s'accroît et notons les premiers changements de son écriture. Il consulte le Dr Desjardins qui lui prescrit du cacodylate injectable comme stimulant. Son état de santé ne lui permettra pas d'interpréter la partie soliste de son Concerto et il demandera à Marguerite Long de le remplacer.

Sa dernière apparition comme soliste en concert aura lieu le 9 mars 1931 à Bruxelles.

Puis apparaissent des troubles moteurs à type de gestes incoordonnés et involontaires³ (troubles praxiques), qui datent bien avant son accident de taxi d'octobre 1932. Il cherche machinalement quelque chose dans ses poches et est incapable d'exprimer oralement qu'il souhaite fumer. En faisant des ricochets dans l'eau avec des cailloux, il en envoie un au visage de son amie. Excellent nageur, il est incapable de revenir sur le rivage et avoua : « je ne sais plus nager ». Il fera de multiples fautes d'orthographe, de syntaxe, d'omissions.

Le 8 octobre 1932, il sera victime d'un accident de taxi et souffrira de multiples contusions dont un traumatisme facial (plusieurs plaies au visage), un hémithorax, avec des lésions sterno-costales probables.

L'écriture devient de plus en plus petite et il fait des ratures. Son écriture devient instable, sa signature modifiée, des mots sont « oubliés », rajoutés entre les lignes. Il y a de plus en plus des fautes de syntaxe (« il a suffi »). Nous pouvons parler d'une agraphie progressive.

Un test de la syphilis, fréquente à l'époque, est négatif (Wassermann négatif).

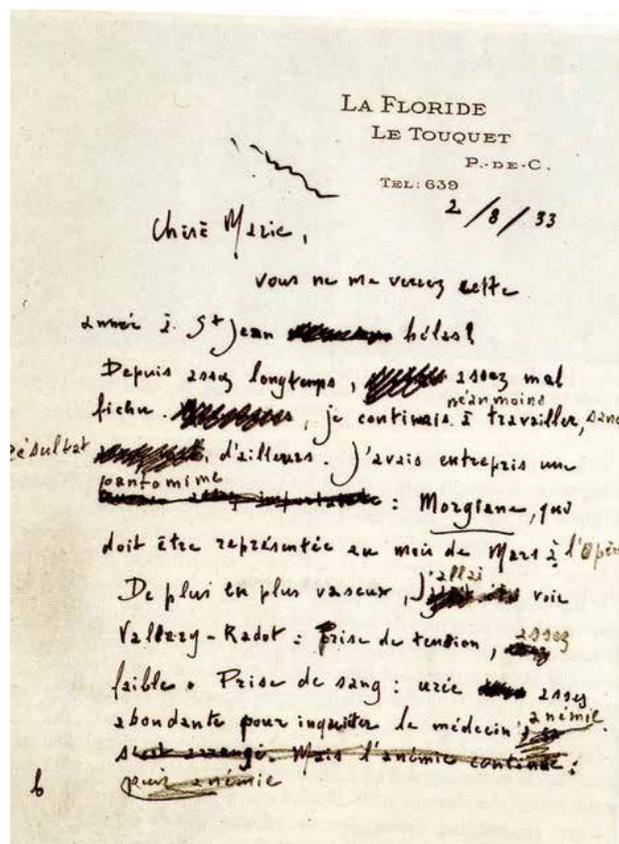


Figure 1 : Troubles de l'écriture chez Maurice Ravel

En 1933, il évoque sa « dépression nerveuse » après 3 ans de travail acharné à écrire ses 2 concertos... mais il a encore plein de projets ! Aucun des projets évoqués ne verra le jour toutefois.

Il recevra comme traitement: antasthène carrion (un remontrant à base de magnésium, un extrait de substance cérébrale et de moelle épinière) indiqué à l'époque dans les dépressions.

Progressivement, il ne pourra plus écrire sa musique. « Valentine, je ne ferai jamais ma Jeanne d'Arc, cet opéra est là, dans ma tête, je l'entends, mais je ne l'écrirai plus jamais ». Il évoque cet affreux sortilège qui emprisonnait toutes ses idées dans son cerveau. Il ne pouvait plus signer, il était gelé. Il sera alors dans un désespoir profond, conscient de son déclin. Il garde la faculté de penser, d'imaginer, de concevoir. Ses facultés intellectuelles sont ainsi préservées. Sa mémoire est également parfaite.

En 1934 (il est alors âgé de 59 ans) son médecin est de plus en plus inquiet. Différents examens seront réalisés : examen normal de la prostate, radiographie normale du tube digestif, prise de sang normale (en particulier l'urée).

Résumé des traitements médicaux reçus

En novembre 1935, Maurice Ravel sera hospitalisé à la demande du Dr Alajouanine. Il reçoit 5 séances d'électrothérapie. Ce n'est pas de la sismothérapie mais de la stimulation électrique cérébrale transcrânienne (pour traiter l'insomnie).

Un traitement de Véryl sera utilisé contre la syphilis (alors que le test de Wassermann est pourtant négatif).

En 1937 (à l'âge de 62 ans), il devient de plus en plus muet. Le 17 décembre 1937, le Dr Clovis Vincent, à la Salpêtrière, lui pratiquera un volet frontal droit croyant en une « *petite hydrocéphalie congénitale décompensée avec l'âge* ». Notons toutefois l'absence de troubles du contrôle sphinctérien et des troubles cognitifs souvent présents dans cette affection. L'hydrocéphalie s'est trouvée réfutée à l'ouverture du crâne, car le cerveau était affaissé et non gonflé. Le Dr Clovis Vincent décrit une dilatation des espaces sous-arachnoïdiens résultant de l'atrophie cérébrale.

Maurice Ravel meurt le 28 décembre 1937 d'un collapsus cérébral peropératoire (affaissement du cerveau).

Analyse sémiologique

Un examen clinique soigneux de Maurice Ravel devrait conclure en l'existence de cette sémiologie.

Agraphie : troubles de l'écriture.

Apraxie : perte de la faculté d'exécuter des gestes indépendamment d'une paralysie, d'un trouble sensitif, d'une rigidité. Il s'agissait d'une *apraxie idéatoire* (portant sur l'utilisation des objets) et *idéomotrice* (réalisation des actes simples) Ex : prendre le bon bout d'une cigarette, des fourchettes, ouvrir la porte,...jusqu'à l'impossibilité de jouer du piano.

Aphasie : altération du langage oral et écrit, surtout pour ce qui concerne l'expression, la compréhension étant moins atteinte.

Aucune altération de la mémoire ni de l'intelligence, pas d'altération de son orientation dans l'espace (il continuera de faire de grandes promenades dans les bois sans se perdre, en rapport avec un hémisphère cérébral droit intact).

Altération du langage musical : le Dr Alajouanine utilisait son propre piano pour étudier Ravel et avait noté :

- l'impossibilité de l'expression musicale écrite ou instrumentale ; une pensée musicale préservée ;
- une bonne reconnaissance des airs joués (dans le rythme, le style, les fautes introduites) ;
- une bonne reconnaissance des sons (il avait remarqué que le piano du Dr Alajouanine était mal accordé...) ;
- une reconnaissance analytique des notes et la dictée musicale défectueuses : il ne trouvait pas le nom de la note (rôle de l'aphasie), il pouvait chanter les notes s'il ne devait pas les nommer ;
- jouer du piano était impossible : il cherchait les notes, se trompait de place ; il pouvait jouer un peu mieux de mémoire (rôle de la mémoire procédurale intacte) ;
- l'écriture musicale était très difficile.

Absence d'amusie (qui est l'incapacité à reconnaître la musique dans ses caractères structuraux (tonalité, timbre) ou les mélodies : absence d'agnosie musicale).

La neuropsychologie de la musique nous apprend aujourd'hui le rôle respectif des deux hémisphères cérébraux.

- **Hémisphère droit** : intervient dans la reconnaissance de la musique comme musique et non comme bruit (lobe temporal droit), pour les contours mélodiques et les mélodies sans paroles, les timbres musicaux.

- **Hémisphère gauche** : intervient dans la reconnaissance du rythme (cortex frontal gauche : aire de Broca), de la hauteur tonale (il arrivait à Ravel de jouer une tierce en-dessous) et la reconnaissance des paroles chantées et parlées. Ainsi on peut oublier les paroles d'une chanson mais pas l'air...

Dans le cas de Maurice Ravel, la combinaison d'un trouble de l'expression orale (aphasie de Wernicke) et d'un trouble du geste (apraxie idéomotrice) avec un trouble de l'écriture (agraphie), doit faire craindre une atteinte de la jonction temporo-pariétale gauche.

Quels diagnostics différentiels ?

Il importe de considérer plusieurs diagnostics différentiels dans le cas de la maladie de Maurice Ravel.

- Un **hématome sous-dural** suite à l'accident de taxi : mais l'absence de céphalées et de tout signe neurologique dans les suites de l'accident plaident contre cette hypothèse.
- Une **commotion cérébrale** : choc sans lésion du cerveau. Si elle est probable dans les suites de son accident de taxi, elle n'explique pas tout le tableau neurologique présent.
- Une **maladie d'Alzheimer** : non car il n'y a aucune altération de la mémoire.
- Une **démence fronto-temporale** (maladie de Pick) : non car il n'y a pas de troubles de la personnalité ni du comportement, pas de perte de sens des convenances sociales, pas d'indifférence affective.
- Une **aphasie lentement progressive** : une dégénérescence cortico-basale impliquant le cortex fronto-pariétal et les ganglions de la base avec un dysfonctionnement moteur asymétrique des membres supérieurs (cela pourrait-il expliquer son problème à la nage ?), une perte sensorielle corticale (avec perte du sens du toucher présent dans son cas), une apraxie sans détérioration intellectuelle avec nosognosie persistante. C'est bien le diagnostic le plus probable dans le cas de la maladie de Maurice Ravel.

Le Dr Alajouanine⁴ écrira un article à ce sujet en 1948.

Une encéphalographie gazeuse pratiquée chez Maurice Ravel montrera une dilatation ventriculaire bilatérale et une atrophie évoquée par le Dr Alajouanine. Le Dr Clovis Vincent en avait-il connaissance ? Car cela plaide contre une hydrocéphalie. L'intervention neurochirurgicale de Maurice Ravel et son décès précipité aurait-il pu ainsi être évité ?

Incidence de sa maladie sur sa créativité

La maladie neurologique de Maurice Ravel aurait-elle eu une répercussion sur son activité de composition et sa créativité. C'est une hypothèse que fait le neurologue Amaducci⁵. Dans son article, il émet l'hypothèse selon laquelle, la maladie de Ravel et donc, l'atteinte de l'hémisphère gauche était prédominante déjà fin des années 1920, à l'époque de la création du Boléro. Nous le savons, cette œuvre est caractérisée par la richesse des timbres (or l'hémisphère droit intervient pour les timbres sonores) mais il se caractérise aussi par une rigidité

rythmique (pourrait-on y voir un rôle de l'hémisphère gauche atrophié?). Selon Amaducci, le Boléro témoigne donc d'un déséquilibre entre les deux hémisphères au profit du droit. D'aucuns pourraient réfuter ces dires en avançant que le rythme monotone du Boléro témoigne de la rigidité obsessionnelle bien connue du compositeur ou selon ses dires, de « l'automatisme d'une chaîne d'usine » dont il s'est inspiré.

En pathologie, les patients souffrant de lésions corticales postérieures voient souvent les capacités artistiques visuelles diminuées et ceux souffrant d'atteinte focale antérieure, comme c'est le cas dans l'aphasie lentement progressive, voient plutôt des capacités artistiques visuelles stimulées.

En 2008, un autre neurologue, Seeley⁶ *décrivit* le cas d'une patiente, artiste peintre, atteinte, elle aussi, progressivement de dégénérescence cortico-basale, tout comme Ravel. La créativité visuelle sera considérablement stimulée chez cette patiente, parallèlement à l'appauvrissement de son langage. Ses premières peintures étaient essentiellement architecturales aux couleurs pastel. Cette artiste peintre va ensuite représenter en peinture le Boléro de Ravel. Au fur et à mesure que sa maladie progresse, elle va utiliser des couleurs de plus en plus vives et riches (Ravel, quant à lui, utilisait les couleurs sonores). La hauteur de ses figures augmente en parallèle avec l'élargissement du son dans le Boléro. Par la suite, ses peintures deviennent de plus en plus abstraites, comme le

fait de peindre la lettre « pi ». L'imagerie cérébrale de structure mettra en évidence chez cette patiente, une atrophie des régions frontales inférieures gauches, mais également de l'insula gauche et du striatum gauche. Par contre, le volume du lobe pariétal supérieur droit et sulcus temporal supérieur droit (aires associatives polymodales néocorticales impliquées dans l'imagerie visuelle et les habilités visuo-construc-tives) sont augmentées de taille. L'imagerie fonctionnelle mettra en évidence un signal diminué au niveau du lobe frontal gauche et augmenté dans l'aire pariétale supérieure droite. Selon les auteurs, le signal intense au niveau des aires néocorticales postérieures droites pourrait expliquer le phénomène de la créativité transmodale stimulée, phénomène par lequel notre artiste peintre convertira le langage musical du Boléro de Ravel en images mentales. Ce phénomène est normalement inhibé par les aires frontales gauches. Dans le cas de l'aphasie lentement progressive, *étant donné que les aires frontales gauches dégénèrent* et donc, ne jouent plus ce rôle d'inhibition, l'activité artistique intermodale pourrait être, de ce fait, activée. Nous pourrions penser à un processus similaire chez Maurice Ravel lorsqu'il écrit son Boléro, avec le développement de riches palettes sonores au fur et à mesure que son langage s'appauvrit. Ces phénomènes témoigneraient donc de l'existence d'un réseau anatomo-fonctionnel qui pourrait expliquer, pour le moins, certains aspects de la créativité artistique !

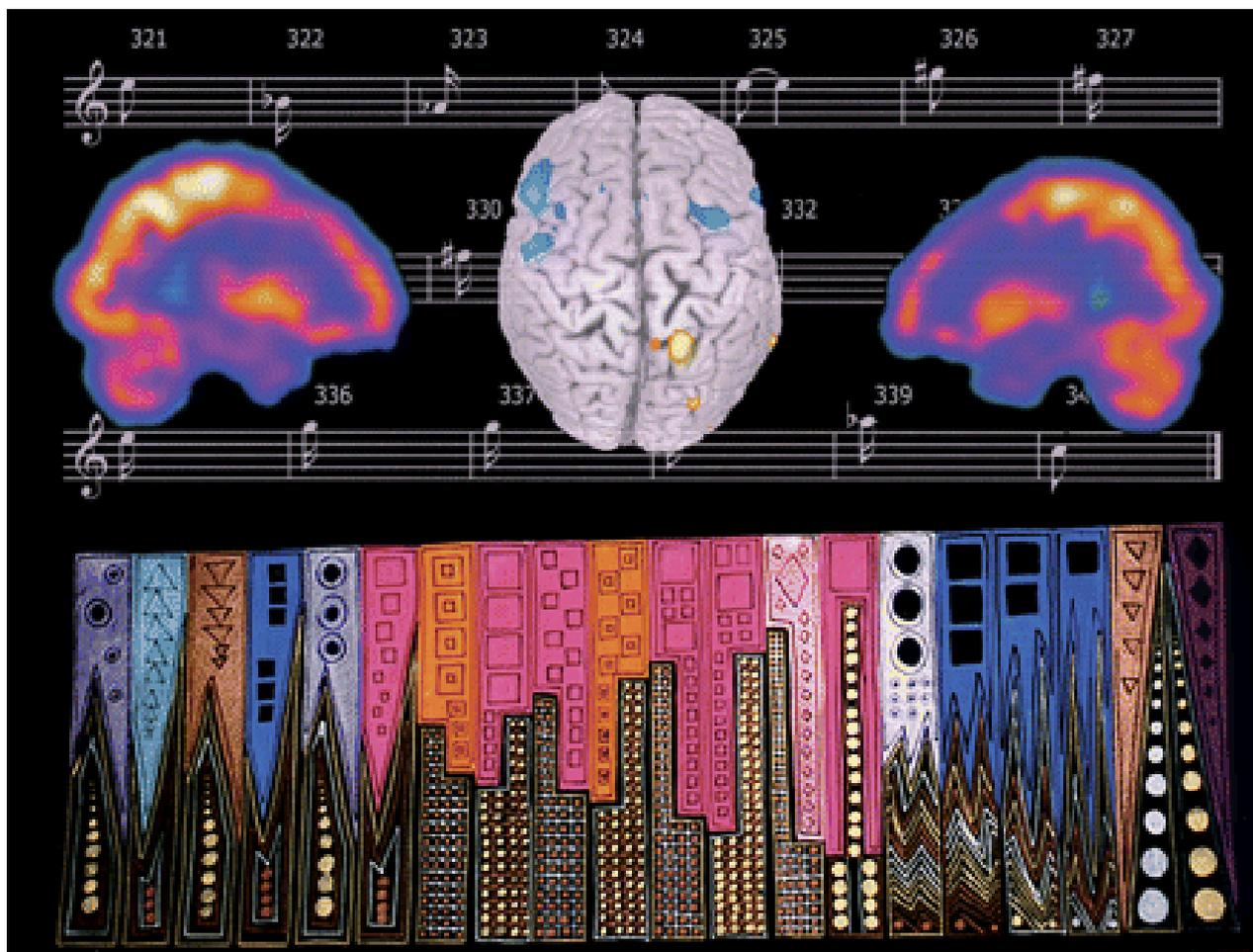


Figure 2 : Influence de sa maladie sur sa créativité

Implications épistémologiques

Expliquer le comportement humain n'est pas chose aisée. Non seulement la structure du cerveau détermine le comportement, mais à son tour, la structure du cerveau est déterminée par l'histoire de l'individu et sa culture⁷... En ce sens, nous pouvons dire que le fonctionnement du cerveau détermine également sa structure. Déterminants biologiques et culturels sont ainsi finement entremêlés.

Par conséquent, si le mental et le cérébral d'un individu représentent deux facettes d'une même réalité (monisme à la Spinoza), cela ne plaide pas pour une interprétation déterministe de la dynamique cérébrale. À la fois les expériences vécues et la culture dans laquelle évolue un individu vont modifier, ce que j'appelle, ses conditions de possibilité (*le contenant*) du fonctionnement cérébral pour y accueillir ces expériences de vie (*le contenu*).

En ce sens, si selon Amaducci⁵, le style du Boléro de Maurice Ravel (palettes sonores développées dans un rythme inchangé) eût été favorisé par la modification de son fonctionnement cérébral, de par son affection neurodégénérative (*le contenant*), il n'en reste pas moins que c'est bien un Boléro que le compositeur a désiré écrire, vraisemblablement en référence à la culture espagnole transmise par sa

mère (*le contenu*), et non une Valse par exemple. L'œuvre artistique, est non seulement dépendante du *contenant* (les conditions de possibilités) mais elle est également ancrée dans une histoire de vie et une culture (*le contenu*) modelant et influençant à son tour le *contenant*.

RÉFÉRENCES

1. Le cerveau de Ravel, Lechevalier B., Mercier B., Viader F. Odile Jacob, 2023, 336 pages.
2. Danan M, Maurice Ravel, Académie des Sciences et lettres de Montpellier, 2008 ; 38 : 69-82.
3. Cardoso F, The movement disorder of Maurice Ravel, Movement disorders, 2004; 19(7): 755-757.
4. Alajouanine T., Aphasia and artistic realization. Brain 1948; 71(Pt. 3): 229-41.
5. Amaducci L., Grassi E., Boller F. 2002. Maurice Ravel and right-hemisphere musical creativity: influence of disease on his last musical works ? Eur. J. Neurol. 2002; 9(1):75-82.
6. Seeley W.W. et al. Unravelling Boléro : progressive aphasia, transmodal creativity and the right posterior neocortex. Brain. 2008;131: 39-49.
7. Theunissen S., Constant E. Musique, créativité et neurosciences : pour une dialectique entre contenant et contenu. Psychiatrie, Sciences humaines, Neurosciences, 2014 ; 12(2) : 77-92.



L'adieu à celle qui n'est plus

Carl Vanwelde

Il a vieilli de dix ans, il évoque avec émotion l'épouse perdue il y a quelques semaines, sa souffrance, une affection commune de cinquante ans. L'examinant je lui découvre sur le bras un tatouage calligraphié « *I don't forget you my love* », datant d'une semaine. Maintenant elle est avec lui pour toujours.

La musique, quand les mots manquent

Je lui partage mon émotion, pareille à ma découverte de cette œuvre emblématique de la musique écossaise, écrite par Niel Gow, célèbre violoniste et compositeur du XVIII^e siècle, « *Lament for the Death of His Second Wife* », en mémoire de sa deuxième épouse décédée en 1791. L'expression du chagrin est universelle, chacun la traduit selon son langage propre.

Par-delà les mots, cette longue lamentation musicale nous émeut sans passer par la barrière cognitive du langage. De la douceur à la douleur intense, sans avoir à définir explicitement l'aimée perdue, les circonstances de son décès, l'affection partagée, la musique crée un espace où le chagrin peut être ressenti et compris de manière instinctive. Le violon à la mélodie mélancolique, accompagné d'autres instruments traditionnels comme le piano ou la cornemuse, adopte ici un schéma simple au tempo lent, avec une mélodie qui tombe progressivement, traduit une sensation de perte ou de chute. L'utilisation des dissonances, ces notes qui ne s'accordent pas harmonieusement lors d'une première écoute, créent une tension musicale reflétant la souffrance intérieure, le conflit émotionnel et l'absence de résolution face à la perte. Le violon pleure, alternant le doux et le fort, la douleur et l'apaisement.

La musicalité au service de l'émotion

On ne décrit pas un chagrin, on le partage. L'art du compositeur est de faire appel à une technique musicale éprouvée pour émouvoir par des notes juxtaposées comme une évidence. La pièce de Niel Gow est écrite en la mineur, tonalité couramment utilisée pour des pièces exprimant la douleur, le deuil ou la nostalgie. La mélodie est simple mais expressive, avec un mouvement pas trop rapide et des phrases construites de manière régulière, petites cellules mélodiques répétées et légèrement modifiées, ce qui accentue l'effet méditatif et répétitif du chagrin. Le phrasé musical commence par un motif descendant typique des lamentations, une sorte de soupir mélodique, au rythme

libre et souple faisant se succéder doucement noires et croches, avec un caractère légèrement rubato avançant certaines notes de la mélodie et en retardant d'autres, comme pour abandonner la rigueur antérieure d'une existence brutalement malmenée par le deuil. La mélodie crée ainsi des moments de tension légère, adoucie par des moments de détente, imitant les vagues de tristesse ressenties dans le deuil.

I don't forget you my love

Mon regard se pose à nouveau sur l'avant-bras tatoué, *I don't forget you my love*, aussi introspectif et méditatif que l'est la mélodie répétitive et doucement ornementée de Niel Gow. Une même simplicité, deux hommages touchants à la perte et à l'amour. Musique éternelle, bras mortel, merveilleux moment d'émotion inattendu dans une banale journée de médecin.



Niel Gow's Lament for the death of his second wife

arranged for one of my students, Malcolm, at his request

* If playing on a small harp that does not have a bass G string (bottom line of the bass clef stave), the left hand can simply omit this note, and just play the remaining G alone (top space of bass clef stave). All fingerings are suggestions only.

Niel Gow (1727-1807)
arr. H Haynes

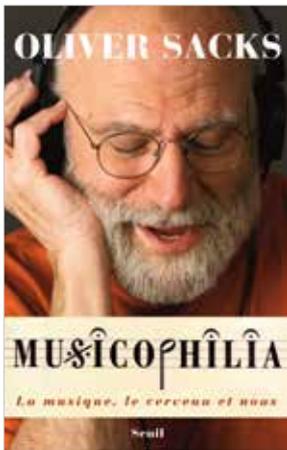
Slowly

Harp *mf*

5

slide

left



Jean-Claude Debongnie

O. SACKS. *Musicophilia. La musique, le cerveau et nous*. Ed du Seuil 2009

L'auteur est un neurologue, écrivain et mélomane. Né en Angleterre de parents médecins, il partira après son diplôme, aux États-Unis à New York où il travaillera

dans un hôpital traitant des patients « immobilisés » parétiques après une épidémie d'encéphalite léthargique. Il constate l'effet miraculeux de la musique sur l'akinésie, effet transitoire. Il vivra le grand progrès lié à la L-Dopa. Passionné par la description de cas particuliers, par leurs répercussions sur la vie quotidienne et par leurs bases neuro physiologiques, il en fera son matériel littéraire dans plusieurs ouvrages dont le plus connu est « L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau ».

Musicophilia, en 29 courts chapitres, décrit de multiples aspects de la relation entre « la musique, le cerveau et nous », de multiples cas cliniques ou outre l'histoire du patient et parfois son expérience personnelle, il interroge la littérature et l'histoire du trouble décrit.

La première partie du livre (Hanté par la musique) commence par le cas d'un orthopédiste devenu possédé par la musique et excellent pianiste après avoir été abattu par la foudre. Les chapitres suivants décrivent les crises musicales, formes d'épilepsie temporale, l'épilepsie musicale cad déclenchée par la musique, les « vers auditifs cérébraux : musique répétitive obsédante et les hallucinations musicales.

La deuxième partie traite « Des formes de musicalité différentes ». Outre la description de l'amusie, équivalent musical de l'aphasie, avec entre autre l'amusie cochléaire ou l'oreille imparfaite, celle de musiciens savants (l'un d'entre eux après une méningite dans l'enfance connaissait par cœur 2000 opéras) il traite de l'oreille absolue qui peut identifier jusqu'à 70 notes avec l'exemple d'un enfant qui dit « papa se mouche en sol ».

La troisième partie envisage les rapports entre « Mémoire, mouvement et musique » et détaille les apports de la musicothérapie. Partant du constat que l'homme est le seul primate dont les centres moteur et auditif sont couplés, que le rythme est la combinaison d'un mouvement et d'un son, la musicothérapie, par le chant et par la danse peut réveiller la mémoire chez le dément et débloquer le mouvement chez les parkinsoniens. En outre il est question des doigts fantômes du pianiste manchot et de la dystonie du musicien, athlète des petits muscles.

La dernière partie « Emotion, identité et musique » traite entre autres de la démence fronto-temporale (c'était peut-être le cas de Maurice Ravel) et du syndrome de Williams.

Bref c'est une encyclopédie sur la musique et le cerveau, sous forme d'histoires cliniques racontées, éclairées par des données neurophysiologiques récentes quand il y en a, (Ex- les musiciens ont un corps calleux plus épais et ceux qui ont l'oreille absolue ont un « planum temporale » asymétrique) ou par des hypothèses (Ex- le cortex visuel des aveugles inutilisé est réaffecté à la musique). C'est une exploration passionnante de la richesse (musicale) de notre cerveau.

RESUMES

RÉSEAU MULTIDISCIPLINAIRE D'ÉCHANGE SCIENTIFIQUE

SYMPOSIUM MULTIDISCIPLINAIRE

📅 18.01.2025 ⌚ 08:30 - 13:00 📍 Bruxelles 💰 Gratuit !

Save the date !

LA PRÉVENTION DANS MA DISCIPLINE (PARA)MÉDICALE

Diététique, activité physique, ergonomie, addictions, santé mentale, prévention dentaire et ORL, dépistage des cancers, vaccination...



Formation accréditée

PROGRAMME & INSCRIPTION WWW.RESUMES.CARE

PROGRAMME

LA PRÉVENTION DANS MA DISCIPLINE (PARA)MÉDICALE



Samedi
18.01.2025



Campus universitaire UCLouvain
Promenade de l'Alma 51 - 1200 BXL



GRATUIT
& accrédité !

08h00	ACCUEIL	
08h30	INTRODUCTION Dr Audrey Bonnelance Médecine générale	10'
08h40	SESSION 1 : Prévention et travail Dr Sandrine Ruppel Médecine du travail Dr Valérie Libotte Médecine du travail	15' + 10' Q/R
09h05	SESSION 2 : Prévention et système locomoteur Dr Maxime Bonnelance Orthopédie Mr Timothée Boland Ostéopathie Mr Jérémie Nomen Kinésithérapie	25' + 10' Q/R
09h40	SESSION 3 : Prévention en santé mentale et addictions Dr Philippe Vansteenkiste Psychiatrie Dr Thomas Orban Addictologie Dr Pierre Nys Tabacologie	20' + 10' Q/R
10h10	SESSION 4 : Prévention et alimentation Mme Viridiana Grillo Diététique Mme Stéphanie Tylleman Diététique Dr Sébastien Verdikt Endocrinologie	20' + 10' Q/R
10h40	INTERVENTION Pr Yves Coppieters	20' Ministre de la Santé de la Fédération Wallonie-Bruxelles
11h00	PAUSE	
11h40	SESSION 5 : Prévention en dentisterie et ORL Dr Virginie Pauwels Dentisterie Dr Camille Levie ORL	15' + 5' Q/R
12h00	SESSION 6 : Prévention en urologie et gynécologie Dr Benoît Hermans Urologie Dr Guillaume de Galan Gynécologie	15' + 5' Q/R
12h20	SESSION 7 : Prévention et dépistage des cancers Dr Jean-Benoît Burrion	15' + 5' Q/R
12h40	CONCLUSION ET REMERCIEMENTS Dr Audrey Bonnelance Dr Thomas Orban	
13h00	WALKING DINNER	



ET DES SCIENCES DE LA SANTÉ

Avec la collaboration du FNRS, du CEHPM et d'Hospitium

CINQUIÈME COLLOQUE MÉDECINE ET PEINTURE

Le samedi 22 février 2025

Au Musée de la Médecine de Bruxelles
Près de l'hôpital Erasme

09.00 **ACCUEIL**

09.30 **INTRODUCTION**
Marine Roosens, Franz Philippart

09.40 **LA MÉDECINE DANS LA PEINTURE
OCCIDENTALE, DE LA RENAISSANCE À
L'ÉPOQUE MODERNE**
Brigitte Duboc

10.10 **QUAND UNE PEINTURE PARLE DE SANTÉ**
Karl Van Welde

10.40 **LA MÉDECINE DOMICILIAIRE, DU
MÉDECIN DANS LA PEINTURE**
Paul Wylock

11.10 **PAUSE CAFÉ**

11.20 **LE MÉDECIN ANATOLE-FÉLIX
LEDOUBLE (1848-1913) ET LES LEÇONS
D'ANATOMIE DANS L'ART PICTURAL**
Jacqueline Vons

11.50 **L'ESSENTIEL EST INVISIBLE POUR NOS
YEUX**
Cécile Andris

12.20 **PEINDRE LE CORPS AVEC LES RAYONS**
Afarine Mandani

12.50 **LUNCH**

14.00 **LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DES
PEINTRES MÉDECINS**
Jean Louis Cazor

14.30 **LE DESSIN EN MÉDECINE LÉGALE**
Ninon Dubourg

15.00 **REPRÉSENTATION DE LA
VIEILLESSE DANS L'ART**
Marie Godet

15.30 **ERGOTISME ET RETABLE
D'ISSENHEIM**
Dorina Chirardi

16.00 **CONCLUSION**
Annie Pierard

16.15 **VISITE LIBRE DU MUSÉE**

17.00 **FIN DU COLLOQUE**

Inscription obligatoire

- Par versement de 35€
- Au compte BE03 3631 3487 3284 (au nom de Franz Philippart)
- Communication : COLL 22/2/25
- Accréditation sollicitée

Contact

info.ghmss@gmail.com

Hommage aux professeur·es émérites 2024

du Secteur des sciences de la santé de l'UCLouvain
des Cliniques universitaires Saint-Luc
du CHU UCL Namur

Jean-Luc Balligand	p. 616
Antonella Boschi	p. 616
Cécile Delens	p. 617
Patrick De Potter	p. 617
William D'hoore	p. 618
Jean-Émile Dubuc	p. 618
Patrick Evrard	p. 619
Pierre Goffette	p. 619
Perrine Hoet	p. 620
Frédéric Houssiau	p. 620
Joëlle Leclercq	p. 621
Étienne Masquelier	p. 621
Michel Mourad	p. 622
Benoît Navez	p. 622
Raymond Reding	p. 623
Étienne Sokal	p. 623
Jean-Louis Vanoverschelde	p. 624

Hommage

Éditeur responsable

Frédéric Houssiau
Avenue Mounier 50/B1.50.04 1200 Bruxelles – Belgique
© UCLouvain novembre 2023

Coordination

Administration des relations extérieures et de la communication (AREC)
Promenade de l'Alma 31 bte B1.41.03
1200 Bruxelles

Graphisme

Isabelle Sion (www.mordicus.be)

Photo de couverture

@ UCLouvain/Cédric Puisney



> **Jean-Luc Balligand**

MEDE/IREC

MD 1984, UCLouvain

Assistant Professor of Medicine in 1995, Harvard Medical School.

Agrégation de l'Enseignement Supérieur in 1997, UCLouvain.

Full Professor of Medicine and Pharmacology in 1997, UCLouvain.

J-L Balligand developed the core of his research on the biochemistry and cellular biology of nitric oxide synthases (NOS) including their regulation in cardiovascular tissues. He initiated the research on the role of NOS in cardiomyocyte contractility, currently extended in the context of myocardial remodelling, e.g. in response to catecholamines and beta-adrenoreceptors. His group also provided seminal observations on the mechanism of endothelial dysfunction by LDL-cholesterol and pleiotropic effects of hypolipemiant drugs (e.g. statins) on the endothelium. J-L Balligand and his group developed these research directions as associated partner of a Leducq Foundation-funded transatlantic network of excellence in cardiovascular sciences and of the FP6-EUGeneHeart consortium that laid the ground for innovative research in therapeutics for heart failure. He also coordinated several collaborative programmes (Concerted Actions, Interuniversity Attraction Pole) funded by the Politique Scientifique Fédérale. He coordinated the Clinical Trial "Beta3_LVH" that tested the repurposing of the

beta3-adrenergic agonist, mirabegron for the prevention of heart failure with preserved ejection fraction (funded by a European Commission Horizon2020 grant). Recently, he developed initiatives towards the application of systems biology approaches for complex medical diseases, such as long COVID syndrome (funded by the SOFINA Solidarity Fund), currently extended in Wallonia through FEDER funds and internationally through collaboration with the "Network Medicine Alliance and Institute". He is Principal Investigator within the Walloon Excellence Research Institute (WEL-RI). He was Head of the Pole of Pharmacology and Therapeutics and past-President of the Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain. He also is practicing Physician at the Cliniques Universitaires Saint-Luc and teaches cardiovascular physiology and pharmacology at the Faculty of Medicine of UCLouvain. He is Membre Titulaire of the Royal Academy of Medicine of Belgium and was Vice-President of the Health competitiveness cluster of the Wallonia Region, BioWin. He is President of the AstraZeneca Foundation and Secretary of the Scientific Committee of the Princess Lilian Cardiology Foundation.



> **Antonella Boschi**

MEDE/IoNS

La Pre Antonella Boschi a obtenu son diplôme de médecine à l'UCLouvain en 1984 et a terminé sa spécialisation en Ophtalmologie en 1988.

Elle a poursuivi ensuite sa formation à Miami où elle a complété le fellowship en neuro-ophtalmologie au célèbre Bascom Palmer Hospital.

De retour en Belgique, elle a créé la clinique de neuro-ophtalmologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc, devenue aujourd'hui un centre unique de référence nationale dans ce domaine.

Durant sa carrière, elle a acquis une grande expertise dans le domaine de l'orbitopathie thyroïdienne et a contribué à l'éclosion du groupe européen EUGOGO (*European Group On Graves' Orbitopathy*) en tant que membre du comité scientifique, marque de sa reconnaissance internationale (elle s'y investit encore actuellement comme trésorière). L'EUGOGO a permis la création de consensus européens permettant une évolution majeure dans la prise en charge des patients atteints de l'orbitopathie thyroïdienne.

Jusqu'à la fin de sa carrière, elle a permis la réalisation de nombreuses études cliniques qui ont abouti aux traitements de dernière génération actuels.

La Pre Boschi fut également la présidente de nombreuses sociétés nationales (Présidente du Congrès Ophthalmologica Belgica en 2010, de la PEDLOWNOC *society* depuis 2022 et du fonds Mouton pour la Fondation Roi Baudouin depuis 2018). Elle a ainsi contribué à la formation continue des ophtalmologues belges. À l'international, elle est entre autres membre de l'*American Academy of Ophthalmology*, de l'*European Neuro-ophthalmology society* et de la *North American Neuro-ophthalmology Society*, ce qui lui a permis de rester à la pointe des nouvelles avancées dans son domaine.

Chargée de cours à l'UCLouvain depuis 2005, l'aspect académique lui a toujours tenu à cœur et elle a transmis sa passion pour la neuro-ophtalmologie à des centaines d'assistants et d'orthoptistes à travers l'organisation des cours et des stages des assistants, leurs formations continues et l'obtention de bourses académiques.

Tous ses collègues et tous les ophtalmologues qu'elle a formés retiennent d'elle sa rigueur, son empathie et sa tenacité, toujours associées à une gentillesse naturelle.



> **Cécile Delens**

FSM/IACS

Licenciée et agrégée en éducation physique, Cécile Delens rejoint, en 1986, l'unité Education par le mouvement de l'IEPR de l'UCLouvain. Sa thèse, défendue en 1990, porte sur la satisfaction des élèves en lien avec l'action pédagogique des enseignants. Un séjour dans la crèche-laboratoire du Pr Montagnier à Paris et son expérience d'enseignante la confortent dans l'importance de l'exploration sensorimotrice d'un milieu stimulant pour le développement global de l'enfant.

Professeure adjointe en 1993, elle consacre ses travaux à l'approche par le jeu libre en tant que source d'information et d'action sur le développement global de l'enfant. En parallèle, elle collabore avec le Pr Pauwels de la KULeuven en menant des recherches en éducation à la sécurité routière pour l'IBSR.

Chargée de cours en 1996 et professeure en 2002, son intérêt pour des modèles théoriques robustes la rapproche de la Pre Frenay. Elle devient membre du GIRSEF, groupe motivation et apprentissage de l'Institut d'analyse du changement dans l'histoire et les sociétés contemporaines (IACCHOS). Les thèses et les mémoires qu'elle accompagne portent sur la motivation à l'activité physique comme comportement de santé, précisément sur la transformation de l'intention

d'activité physique en une pratique régulière et son maintien tout au long de la vie.

Cécile Delens est titulaire de cours portant sur l'éducation psychomotrice, le développement au long de la vie, l'activité physique et la santé, l'activité physique et la nature. Elle coordonne également la formation en danse et expression. Elle s'engage pour la formation continue des enseignants en éducation physique, assurant plusieurs années la présidence du Centre universitaire pour la formation continuée en éducation physique (CUFOCEP).

Tout au long de sa carrière, elle développe de nombreuses initiatives pédagogiques pour favoriser l'apprentissage actif et est fortement impliquée dans l'organisation de l'enseignement. Elle participe à des commissions et groupes liés à la pédagogie, à la promotion de la santé ou aux liens avec l'enseignement fondamental ou secondaire ainsi qu'à des initiatives pour la culture.



> **Patrick De Potter**

MEDE/IONS

Le Pr Patrick De Potter, diplômé médecin à l'UCLouvain en 1984, et ophtalmologue en 1988 (diplômé par l'*European Board of Ophthalmology* en 1998), a suivi de 1987 à 1989 un *fellowship* en oncologie oculaire (Pr L. Zografos) à l'Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, Lausanne, Suisse, et ensuite, de 1990 à 1993, un *fellowship* (Drs Jerry et Carol Shields) au *Wills Eye Hospital*, Thomas Jefferson University à Philadelphie. Il fut membre du staff du *Wills Eye Hospital* en 1993 et nommé au poste de *Associate Professor* et *Associate Surgeon* en ophtalmologie à *Thomas Jefferson University* jusqu'en fin 1997.

Avec la création en janvier 1998 de l'Unité d'Oncologie Oculaire, par le Pr De Potter dès son retour des Etats-Unis, les Cliniques universitaires Saint-Luc deviennent un centre d'expertise nationale et internationale dans le diagnostic et les traitements des tumeurs de la sphère ophtalmique. Alors qu'il y exerce la fonction de chef de Service d'ophtalmologie pendant 25 ans, plus de 120 ophtalmologues y sont formés, et des milliers d'étudiants en médecine et en dentisterie suivent son cours d'ophtalmologie à l'UCLouvain.

Le Pr De Potter, qui a grandement contribué au développement de l'ophtalmologie oncologique belge et internationale, fut honoré par 2 thèses scientifiques (Université de

Lausanne et UCLouvain), et est l'auteur et co-auteur d'un livre référence sur la « *MRI of the Eye and Orbit* », de 15 chapitres de livres et de plus de 225 publications scientifiques.

Il fut président d'*Ophthalmologica Belgica* en 1996, et d'*Academia Ophthalmologica Belgica* de 2010 à 2012, et grâce à son initiative le congrès national AMICO (*Annual Meeting in Clinical Ophthalmology*) fut fondé en 2010 et est organisé annuellement jusqu'à ce jour.

Pour ses contributions scientifiques, il reçut plusieurs prix, dont l'*Honor Award of the American Academy of Ophthalmology* en 1996.

Avec sa personnalité dynamique et colorée, l'empathie et l'aura suscitées par son réel et profond respect du patient et le dévouement au service d'ophtalmologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et à l'UCLouvain, pendant 25 ans, le Pr De Potter restera inoubliable pour tous ceux qui l'ont rencontré.



> **William D'hoore**

FSP/IRSS

Diplômé Docteur en médecine de l'UCLouvain en 1985, William D'hoore se voit proposer un mandat d'assistant par le Pr Jean-Jacques Haxhe, directeur des Cliniques universitaires Saint-Luc. Ce mandat l'oriente vers la recherche en gestion des établissements de soins et dans le vaste champ de la santé publique.

Il réalise un doctorat en santé publique à partir de données d'hospitalisation québécoises, et soutient sa thèse en 1993. En 1994, il est nommé Professeur adjoint à l'Université de Montréal. Il préfère cependant accepter un mandat de chargé de cours à l'UCLouvain en 1996.

Il collabore notamment avec les chirurgiens cardiovasculaires et les dentistes, avec lesquels il noue des amitiés solides.

Entre 2006 et 2009, il est invité à devenir le porte-parole du futur Institut de recherche santé et société de l'UCLouvain, qu'il présidera de 2010 à 2016 grâce et avec le soutien de ses collègues. Il est ensuite élu Doyen de la Faculté de santé publique, où il occupera deux mandats successifs.

Rigueur et curiosité scientifiques, honnêteté intellectuelle et goût du travail sont des valeurs qu'il a essayé de transmettre aux étudiants, mémorants et doctorants.

Il remercie toutes celles et ceux, collègues et étudiant-es, qui lui ont tant apporté, et dont les questionnements, la curiosité d'esprit, les valeurs, et la résilience dans les temps durs de la pandémie, lui ont donné motivation et énergie.

Il est enchanté d'avoir maintenant le loisir de se consacrer, auprès de sa famille et de ses amis, à son passe-temps favori (et vice impuni) : la lecture.



> **Jean-Émile Dubuc**

MEDE/IREC

Jean-Émile Dubuc, médecin diplômé de l'UCLouvain en 1983, s'est spécialisé en chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil locomoteur (UCL-1989). Il est également expert en évaluation du dommage corporel depuis 1989. Son parcours a été fortement influencé par des maîtres de renom, tels que les Prs A. Vincent, J-J Rombouts, P. Denayer, Y. Kempf, A. Grosse et M. Collette.

Son expérience professionnelle, riche et variée, a toujours été soutenue par sa famille, à qui il exprime une profonde gratitude. Il remercie tout particulièrement son épouse Bénédicte et ses fils, Charles et Louis, pour leur dévouement et les nombreux sacrifices consentis au fil des ans.

Depuis 1993, J-E Dubuc exerce aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) comme assistant puis spécialiste. D'abord en poste partagé avec l'Hôpital Princesse Paola de Marche-en-Famenne, il se consacre exclusivement aux CUSL à partir de 2006, rejoignant l'équipe de son ami le Pr Christian Delloye. Aujourd'hui, son activité est principalement clinique, avec une expertise reconnue dans le remplacement prothétique des articulations arthrosiques. Il excelle également en arthroscopie de la hanche technique qu'il a introduite aux CUSL dès 1994, ainsi qu'en arthroscopie de l'épaule.

En parallèle de sa pratique clinique, J-E Dubuc a mené des recherches de pointe en collaboration avec les Prs O. Cornu et C. Detrembleur sur l'étude de la marche et des prothèses

de hanche, le Pr F. Lecouvet sur les pathologies de l'épaule, les Prs Y. Henrotin et C. Lambert sur l'arthrose. En tant qu'investigateur principal, il a dirigé plusieurs études de phase I sur la gonarthrose.

Son engagement au sein de sociétés scientifiques nationales et internationales est aussi important. Il y a occupé de nombreux rôles, de membre actif à président de commission et de société orthopédique, contribuant au développement de la chirurgie orthopédique.

J-E Dubuc s'est consacré à l'enseignement à l'UCLouvain pendant plus de 35 ans, formant de nombreuses générations de chirurgiens orthopédistes et futurs médecins. Son implication pendant près de 20 ans dans la formation des futurs kinésithérapeutes et instrumentistes lui a offert une expérience enrichissante.

J-E Dubuc a eu le bonheur d'une carrière mêlant expertise clinique, engagement scientifique, transmission du savoir, toujours guidée par l'excellence et le souci d'un accompagnement humain et professionnel rigoureux. Les patients, les interactions permanentes avec ses collègues orthopédistes, anesthésistes, ses assistants, tous les soignants des unités de soins ont été le carburant quotidien de son métier de chirurgien.



> **Patrick Evrard**

MEDE/IREC

Après avoir débuté sa formation à l'UNamur, le Pr Patrick Evrard est diplômé Docteur en médecine de l'UCLouvain en 1984. Au décours de sa formation en médecine interne, il débute sa spécialisation en soins intensifs auprès du Pr Suter à Genève qu'il termine à Woluwe dans le service du Pr Goenen. Il entame sa carrière en 1990 dans le service des soins intensifs du Professeur Installé aux CHU UCL Namur, site de Godinne. Il participe aux premiers pas de la transplantation pulmonaire qu'il n'aura de cesse de développer, la première greffe pulmonaire est réalisée le 30 octobre 1991. Il poursuit sa formation à l'hôpital Beaujon à Paris et aux USA à la *Washington University of St-Louis*. Le Centre de Transplantation UCLouvain pôle Pulmonaire est reconnu en 2017, il en est le Directeur. Proche de ses patients, il assume la présidence de l'association des greffés pulmonaires, Oxygène-Mont-Godinne.

De son attrait pour l'hémodynamique, il crée une clinique de référence de l'hypertension artérielle pulmonaire, maladie rare.

Dès 2001, il assure la présidence du comité d'éthique hospitalier qu'il fait agréer au plus haut niveau pour l'évaluation des études européennes (15 comités reconnus). Afin de défendre les intérêts des comités d'éthique belge, il fonde le *Belgian Association of Research Ethics Committees* asbl

(BAREC) dont il continue à assurer la vice-présidence. Il est également le délégué belge auprès de l'*EuroTransplant Ethic Committee* (ETEC) *advisory board*.

Nommé professeur en 2012 à l'UCLouvain, il assume différentes charges pour les facultés de médecine et médecine dentaire, des sciences de la motricité et de pharmacie et des sciences biomédicales ainsi que dans les écoles en soins infirmiers de Namur et Libramont.

Il s'attache à défendre les valeurs institutionnelles et universitaires en organisant différents symposiums et congrès nationaux et internationaux.

De ses centres d'intérêts il assure successivement la présidence de la société belge de soins intensifs (SIZ), du *Belgian Interdisciplinary Working Group of Acute Cardiology* (BIWAC), de la société belge de transplantation (BTS), du *Belgian Thoracic Advisory Committee* (BThAC), du groupe de travail SAE/SAR du conseil belge de transplantation (BTN) et également la vice-présidence du *Belgian Organ Procurement Committee of the BTS* (BeOPC), de l'*European Society for Clinical Investigation* ainsi que *Council member of the International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) et membre de l'*Eurotransplant director board*.



> **Pierre Goffette**

MEDE/IoNS

Pierre Goffette est diplômé Docteur en médecine de l'UCLouvain en 1984. Reçu au concours de Médecine Interne, il est réorienté par les Prs F. Lavenne et P. Bodart vers l'imagerie médicale, spécialisation en pleine expansion.

Sa 4^e année d'assistantat effectuée au Centre Hospitalier de Luxembourg auprès du Pr RF. Dondelinger, pionnier en Radiologie Interventionnelle (RXI), s'avère déterminante pour la suite de sa carrière. Après un second séjour au Luxembourg, il rejoint fin 1990 le service de Radiologie du Pr B. Maldague aux Cliniques universitaires Saint-Luc, avec pour mission d'y implémenter toutes les techniques de RXI, aux côtés du Pr P. Mathurin, neuroradiologue.

Il s'intéresse aux traitements par RXI des complications de l'hypertension portale et de celles liées aux transplantations hépatiques et rénales. Parallèlement il développe des techniques d'embolisation pré-opératoire permettant d'élargir les indications en chirurgie hépato-biliaire et orthopédique. Passionné par l'embolisation d'hémostase et la Médecine d'urgence, il établit avec le département de Médecine aigüe, un programme de prise en charge initiale du polytraumatisé en RXI.

Après s'être formé, entre 1999 et 2003, en Neuroradiologie Interventionnelle auprès du Pr P. Flandroy au CHU de Liège, il développe en collaboration avec le service de neurochirurgie du Pr C. Raftopoulos, un programme de traitement des malformations neurovasculaires. Vingt ans

plus tard, la majorité des anévrysmes cérébraux sont traités par embolisation aux Cliniques universitaires Saint-Luc, devenues une référence dans ce domaine.

En 2015, le traitement de l'AVC ischémique est révolutionné par l'avènement de la thrombectomie cérébrale endovasculaire. Sous l'impulsion du Pr A. Peeters, neurologue, P. Goffette s'implique dans cette technique, contribuant à faire des Cliniques universitaires Saint-Luc un centre d'excellence pour la prise en charge de l'AVC.

Succédant en 2003 au Pr Mathurin et nommé chef de clinique de l'unité RXI, il contribue à la formation de dizaines d'assistants. P. Goffette obtient la certification Européenne en Radiologie Interventionnelle en 2011 et est promu professeur académique-clinique en 2013. Il est l'auteur de plus de 165 publications; il a donné plus de 250 communications scientifiques, en Belgique et à l'étranger et a co-organisé les journées internationales francophones de Radiologie interventionnelle (Bruxelles, 2003).

Membre de sociétés scientifiques belges, européennes (CIRSE) et américaine (SIR), il préside la société belge de RXI de 2000 à 2004 et est vice-président de la *Belgian Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology* depuis 2016.

Pierre Goffette a toujours considéré sa profession comme un de ses hobbies préférés. Il vit encore aujourd'hui avec passion le développement de nouvelles techniques en RXI.



> **Perrine Hoet**

FSP/IRSS

Diplôme de médecine de l'UCLouvain en poche, une rencontre avec le Pr Lauwerys lui a donné le virus de la toxicologie. Alors qu'elle ignorait l'existence même de ce domaine, elle y a plongé, aucun vaccin possible. Devenue titulaire de la Chaire Lauwerys, elle s'emploiera tout au long de sa carrière à faire honneur à son mentor.

Au sein de l'UCLouvain, elle a fait le choix de rester dans l'ombre de collègues, en collaborant de manière significative au travail d'équipe sans pour autant chercher les feux des projecteurs.

Son engagement pédagogique a été sa priorité. Accompagner les étudiants, les encourager à se surpasser, et se réjouir de leurs succès. Elle s'est attachée à transmettre des connaissances complexes de manière accessible avec rigueur, passion et écoute. Elle a contribué à la formation de nombreux étudiants en médecine et en sciences de la santé et à l'excellence académique de l'institution. Son engagement s'est également traduit par son implication dans la formation continue de professionnels de la santé ainsi que par des cours à Madagascar.

L'étude de l'impact de l'exposition professionnelle aux substances chimiques sur la santé des travailleurs, a très vite été rejoint par la problématique de l'exposition environnementale. Son expertise en matière de santé au travail ou

santé environnementale est souvent sollicitée. Engagée dans différents comités scientifiques nationaux et internationaux, elle participe à l'élaboration de recommandations, directives et réglementations en matière de prévention des risques chimiques. Elle s'est efforcée d'avoir une carrière équilibrée entre son engagement pédagogique, ses activités de recherche et sa volonté d'avoir un impact concret sur la société à travers l'amélioration des pratiques en matière de santé environnementale et de santé au travail.

Son souhait? Avoir sensibilisé quelques étudiants de la nouvelle génération de professionnels de la santé et quelques décideurs à l'importance de la prévention et de la gestion des risques toxiques.



> **Frédéric Houssiau**

MEDE/IREC

Frédéric Houssiau est né dans les tous derniers jours de l'année 1958 au sein d'une famille aimante, où grandiront 7 enfants. Il est l'heureux père de deux merveilleuses grandes filles. L'essentiel serait dit s'il ne fallait pas résumer en quelques lignes sa carrière professionnelle et scientifique. Il décida d'étudier la médecine à l'âge de 15 ans, alors qu'il approfondissait le grec et le latin. Depuis lors, son parcours fut fidèle à sa décision: candidat en sciences médicales à 20 ans, docteur en médecine à 24, aspirant puis chargé de recherche au FNRS, lauréat de la Fondation Saint-Luc, grâce à laquelle il séjourna à Londres, interniste rhumatologue, agrégé de l'enseignement supérieur, chef de service pendant presque 20 ans aux Cliniques universitaires Saint-Luc, professeur ordinaire à l'UCLouvain.

Il se destinait à l'hématologie mais fut rapidement interpellé par le Pr Franz Lavenne qui lui demanda de s'intéresser aux maladies rhumatismales inflammatoires et auto-immunes. Frédéric Houssiau y consacra sa vie et sa carrière clinique et scientifique, en développant une clinique dédiée aux maladies rhumatismales auto-immunes, en particulier au lupus érythémateux disséminé dont il est devenu un expert grâce à ses travaux scientifiques portant sur le traitement de la néphropathie lupique qui ont contribué à améliorer le pronostic de cette pathologie.

Il fut un enseignant passionné, apprécié des étudiants, donnant cours sans autre support que le tableau et la craie, démarrant toujours ses leçons par une longue introduction sur la physiopathologie pour faciliter la compréhension des symptômes et des traitements d'aujourd'hui et de demain.

Dès le début de sa carrière, il s'impliqua dans la vie académique. Il a assumé pendant une dizaine d'années la présidence du comité d'année et du jury du deuxième doctorat en médecine. Il a participé aux travaux du conseil du corps académique, du conseil de recherche, du groupe « UCL 575 » et de la commission de nomination et de promotion du secteur des sciences de la santé, qu'il a présidé pendant de nombreuses années. En 2017, il fut élu vice-recteur de ce secteur, tâche qu'il a assumée pendant 7 ans jusqu'à son éméritat, tout en maintenant une activité clinique et scientifique.

Dès son éméritat, il retournera, aussi longtemps que possible, à son métier de soignant et de chercheur et à son clavier préféré, le piano!



> **Joëlle Leclercq**

FASB/LDRI

Joëlle Leclercq, professeure ordinaire depuis 2007, a obtenu son diplôme de pharmacienne à l'ULiège en 1983, et a ensuite réalisé un doctorat en pharmacognosie dans la même université, en tant qu'assistante du Pr L. Angenot. Elle a obtenu son doctorat en 1989 puis a été nommée chargée de recherche puis chercheuse qualifiée du FNRS à l'ULiège. Elle a ensuite été engagée à l'UCLouvain comme chargée de cours en 1995 à l'École de pharmacie en remplacement des Prs A. Moens et M. Piraux, avec la mission d'y créer un laboratoire de recherches en pharmacognosie, domaine d'expertise qui manquait à l'École et au Département.

Le laboratoire a été officiellement créé en 1996 au sein de l'unité CHAM, puis a constitué un groupe de recherche (GNOS) du *Louvain Drug Research Institute* (LDRI) à partir de 2010. Très active en coopération internationale, Joëlle Leclercq a mis en place des recherches visant à identifier et quantifier des principes actifs de plantes, principalement celles utilisées en médecine traditionnelle de pays en développement, en vue, d'une part, de trouver de nouveaux hits susceptibles de servir de base à de nouveaux médicaments, et d'autre part, de valider les utilisations de ces plantes dans leurs pays et standardiser leur usage. Elle a été promotrice ou co-promotrice d'une trentaine de thèses de doctorat et a accueilli de nombreux stagiaires et post-doctorants, européens, mais

aussi asiatiques, africains et sud-américains. Ses travaux ont conduit à plus de 230 publications internationales.

Joëlle Leclercq a été titulaire d'un grand nombre de cours, de bac et master en pharmacie (plus de 180 heures de cours), principalement en lien avec la pharmacognosie et l'analyse des médicaments, et est présidente du comité de gestion du master interuniversitaire de spécialisation en pharmacie d'industrie. Elle s'est également impliquée dans l'institution, notamment en présidant la commission d'enseignement de l'École de pharmacie pendant 6 années, et en devenant la première doyenne de la faculté de Pharmacie et des sciences biomédicales (FASB) nouvellement créée, de 2010 à 2016. Elle participe aussi à de nombreuses commissions internes, ainsi qu'à des commissions du Ministère de la santé et de l'actuelle agence des médicaments et produits de santé (AFMPS) et a été jusque début 2024 présidente faisant fonction de la commission belge de la pharmacopée européenne.



> **Étienne Masquelier**

MEDE/IONS

Originaire de la région du centre, Étienne Masquelier choisit d'étudier la médecine en 1977 pour mieux comprendre la complexité de l'être humain. Il se spécialise en médecine tropicale en 1985, en médecine physique et réadaptation en 1992.

Clinicien par essence, il a coordonné le centre de Douleur chronique au CHU UCL Namur - site Godinne et s'est impliqué dans celui des Cliniques universitaires Saint-Luc tout en y coordonnant le Centre de fatigue chronique.

L'algologie a toujours été une véritable « passion » pour lui: l'approche holistique bio-psycho-sociale des patients douloureux chroniques inspirée par ses «pères spirituels» F. Boureau de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris, L. Plaghki et J. Denayer des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Le fil rouge de ses recherches s'est construit autour de la fibromyalgie et des douleurs neuropathiques intégrant la sémiologie, la physiopathologie et les aspects thérapeutiques de réadaptation et de neuroprotection.

Conférencier dynamique, chargé de cours à l'UCLouvain et enseignant dans plusieurs écoles supérieures, son enseignement en algologie se veut original et pédagogique en intégrant le patient douloureux chronique. Depuis plus de 20 ans, il enseigne l'algologie à l'Université d'Abomey au Bénin en interaction avec le Pr T. Kpadonou.

Dans cette optique de transmission des connaissances, il a rejoint le bureau de l'Enseignement Continu Universitaire (ECU-UCL) destiné aux médecins généralistes du réseau de l'UCLouvain.

Enfin, ses services à la société sont multiples, il est nommé expert au Conseil Supérieur de la Santé ainsi qu'expert étranger à l'INSERM, dans le domaine de la fibromyalgie. Il a été vice-président de la *Belgian Pain Society* et a contribué à l'élaboration du "livre blanc" de l'algologie à l'origine des centres de douleur chronique en Belgique. Très engagé vis-à-vis des droits des patients, il s'investit dans l'élaboration de nomenclature comme celle de l'école du dos et celle de la catégorie F pour la fibromyalgie avec recours au Conseil d'Etat. Il s'investit aussi dans l'aide humanitaire dans les pays du sud avec MSF au Tchad, Handicap International (vice-président du conseil d'administration) ou vis-à-vis des réfugiés sur la route des Balkans (à la place de Idomeni en Grèce) et dans l'aide à la jeunesse avec Amarrage.

Il tient à remercier toutes les personnes avec qui il a eu la chance de partager ces expériences, en particulier les patients douloureux chroniques qui représentent à ses yeux une perpétuelle leçon de vie.



> **Michel Mourad**
MEDE/IREC

Le Pr Michel Mourad est né à Fakhé (Liban) le 06/08/1959. Il a achevé ses études secondaires en se familiarisant avec le grec ancien et le latin jusqu'en 1976 au séminaire des pères Paulistes à Harissa. Il a poursuivi ses études à la Faculté de médecine de l'Université catholique de Louvain, où il les a achevées avec la mention « La plus grande distinction » en juin 1987.

Il a effectué sa formation en chirurgie, sous la maîtrise du Pr Paul-Jacques Kestens où il s'est intéressé à la transplantation rénale, inspiré par le Pr Guy Alexandre ainsi qu'à la chirurgie endocrinienne motivé par le Pr Jean-Paul Squifflet. Il a défendu sa thèse de doctorat (PhD) en novembre 2002 portant sur le thème « Mycophenolate mofetyl monitoring in kidney transplantation », soutenu par ses promoteurs les Prs Jean-Paul Squifflet et Pierre Wallemacq. Le Pr Mourad a suivi plusieurs formations chirurgicales à l'étranger, notamment à l'Université catholique de Lille et à l'Université de Strasbourg.

Il a côtoyé en guise d'innovation et de perfectionnement les grands maîtres de la chirurgie endocrinienne parmi lesquels figurent les Prs Charles Proye (Lille), Jean-François Henry (Marseille), Paulo Miccoli (Pise), Gregory Randolph (Harvard University) et Shiro Nogushi (Japon).

Outre sa passion pour la chirurgie, et moyennant plusieurs collaborations avec les chercheurs de la faculté de médecine, il s'est intéressé à la pharmacocinétique, la pharmacogénétique et récemment à l'approche par analyse du microbiote pour optimiser la surveillance thérapeutique des patients greffés sous immunosuppression. Ainsi, il a initié et accompagné plusieurs thèses de doctorats dans les domaines précités.

Le Pr Mourad est à la tête de l'unité de transplantation rénale et de chirurgie endocrinienne depuis octobre 2005. Il dirige le Centre de Transplantation depuis 2017 date à laquelle il a été nommé Chef de service adjoint. Il a obtenu le titre de Professeur ordinaire en 2018. Membre de plusieurs sociétés scientifiques il est auteur et co-auteurs d'un grand nombre de publications scientifiques. Parallèlement à son attachement à la chirurgie, il s'intéresse à l'iconographie byzantine pour son écriture et sa théologie. Il est musicien pianiste et poursuit l'approfondissement de ses connaissances en analyse et en histoire de la musique.



> **Benoît Navez**
MEDE/IREC

Le Pr Benoit Navez, né en 1959, a fait ses Humanités gréco-latines au Collège du Sacré-Cœur à Charleroi puis ses études de médecine à l'UCLouvain où il a été diplômé Docteur en médecine avec Grande Distinction en juin 1984. Après avoir été admis au concours de chirurgie, il suivra une formation chirurgicale de 6 ans dont 1 an et demi à l'Hôpital Paul Brousse à Paris (France) dans le service de chirurgie hépato-bilio-pancréatique du Pr Bismuth ainsi qu'au St Marks Hospital (London, England) dans le service de chirurgie colo-proctologique du Pr J. Nicholls. Il a été diplômé spécialiste en Chirurgie Générale en septembre 1990. Il suivra en 2003 également un DIU en Oncologie digestive en France au CHU de Rouen et Montpellier.

Dès la fin de sa formation chirurgicale, il comprend l'importance de l'approche coelioscopique dans les pathologies digestives chirurgicales. Il a d'ailleurs réalisé la 1ère Cholécystectomie coelioscopique en Belgique à l'Hôpital St Joseph à Gilly le 12/12/1989. Rapidement, il acquiert une notoriété en chirurgie coelioscopique biliaire, pancréatique, bariatrique ainsi que dans les urgences chirurgicales. Reconnu internationalement, il est *Faculty Member* à l'Institut de recherche contre les cancers de l'appareil digestif (Strasbourg, France) depuis 1996, où il y donne des cours plusieurs fois par an à des chirurgiens du monde entier. Le Pr B. Navez fut

Président du congrès de l'*European Association of Endoscopic Surgery* à Bruxelles en 2012, Président du *Belgian Group for Endoscopic Surgery* de 2000 à 2003 et du BeSOMS de 2008 à 2010.

Sa carrière professionnelle avait commencé à l'hôpital St Joseph à Gilly (Charleroi) où il exerça des fonctions de Chef du service de chirurgie de 2005 à 2009. Appelé par le Pr Gigot, il continue sa carrière aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) de 2010 à 2024 avec la fonction de Chef de Clinique. Il est nommé Chargé de cours à la Faculté de Médecine de l'UCLouvain en 2014 puis Professeur Académique Clinique en 2019. Il dirige l'Unité de Chirurgie Oesogastroduodénale et Bariatrique de 2014 à 2024. Il développe surtout la chirurgie bariatrique aux Cliniques universitaires Saint-Luc en innovant certaines techniques comme la distalisation du Bypass gastrique en Y mais aussi en chirurgie pancréatique comme la pancréatectomie gauche avec conservation splénique sous coelioscopie. Il est auteur ou co-auteur de multiples publications scientifiques, de chapitres dans les textbooks de chirurgie et sur le site WebSurg (Université virtuelle, Ircad, Strasbourg).

Enfin, le Pr B. Navez a toujours tenté de maintenir un savant équilibre entre sa profession et ses activités privées comme le sport et la musique.



> **Raymond Reding**

MEDE/IREC

Chirurgien pédiatrique et professeur ordinaire à l'UCLouvain, Raymond Reding est un élève de l'école de chirurgie de Louvain, avec, en complément, un stage d'interne au CHU de Rennes et un poste de *research fellow* à l'Université de Cambridge. Au terme de sa formation de chirurgie générale, il intègre en 1992 l'équipe de chirurgie pédiatrique et transplantation hépatique des Cliniques universitaires Saint-Luc, où il exercera les fonctions de chef du Service de Chirurgie et Transplantation abdominale entre 2016 et 2024. En 1995, sa thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur porte sur les mécanismes du rejet des greffes de foie. Il dirige depuis 2007 la greffe hépatique pédiatrique, y compris un programme très actif de don vivant. Ses centres d'intérêt professionnels sont éclectiques et comprennent entre autres l'immunologie de transplantation, la coopération chirurgicale au développement, l'enseignement de la chirurgie humanitaire, et l'histoire de la médecine. Il a contribué à créer un centre de greffe hépatique pédiatrique à Ho Chi Minh Ville, Vietnam. Sur le plan personnel, c'est un amateur de livres et de voile, qu'il pratique en Bretagne et en Méditerranée. Il est l'auteur de plusieurs essais (*Petit guide pour l'écriture et la publication scientifiques*, Editions namuroises 2006; *Le roman de Saïgon*, Editions du Rocher 2009; *Hôpital de l'Océan, La Panne 1914-1919, Jourdan 2014; L'Amiral du Vent, une vie de Sir Francis Beaufort 1774-1857,*

Les Indes savantes 2019). Son dernier ouvrage *Devenir chirurgien*, paru en 2024 aux Presses universitaires de Louvain, est un récit explorant les émerveillements mais aussi les contraintes de ce métier singulier. Raymond Reding est membre titulaire de l'Académie royale de Médecine de Belgique.



> **Étienne Sokal**

MEDE/IREC

Passionné par la médecine tant pour ses aspects humains et scientifique, le Professeur Sokal fit le choix de la pédiatrie universitaire.

En début de carrière, il s'est orienté vers une nouvelle spécialité, l'hépatologie pédiatrique, qu'il a embrassée avec passion, encouragé aussi par les succès miraculeux des premières greffes de foie au milieu des années 1980 et ce nouveau champ d'innovation.

En 1986, grâce à la toute jeune Fondation St Luc, il a poursuivi pendant 2 ans sa formation en hépatologie au prestigieux King's College Hospital de Londres, pour revenir ensuite aux Cliniques universitaires Saint-Luc où il développa l'unité d'hépatologie pédiatrique, pionnière et exemplaire dans son fonctionnement médico chirurgical. Il créa en 2011 le service de gastroentérologie et hépatologie pédiatriques tout en œuvrant à l'essor de cette spécialité au sein des sociétés scientifiques, toujours soucieux du rayonnement des Cliniques universitaires Saint-Luc et de l'UCLouvain.

De front avec une intense activité clinique il a développé le laboratoire de recherche consacré à la recherche translationnelle, produisant de nombreuses publications, thèses et mémoires, et de grandes avancées dans le domaine

de la médecine régénérative. La découverte d'une cellule souche hépatique au laboratoire d'Hépatologie Pédiatrique et Thérapie Cellulaire (PEDI) fut valorisée par un transfert de technologie au sein des sociétés biotechnologies Promethera puis Cellaïon. La cellule, devenue médicament de thérapie innovante, a fait l'objet de 5 études cliniques internationales.

Il a œuvré à ce que l'enfant ne reste pas le parent pauvre de l'innovation thérapeutique, en créant le centre de recherche clinique pédiatrique, donnant ainsi accès prioritaires à ses patients et ceux de ses collègues à de nombreuses molécules innovantes. Il a initié et mené à terme le processus d'accréditation globale des Cliniques universitaires Saint-Luc pour la recherche clinique.

Avant tout, il a toujours consacré son énergie à l'encadrement des jeunes générations, étudiants, stagiaires, assistants mais aussi de très nombreux fellows venus se former dans son service et son laboratoire. Il a assuré la relève en construisant une solide équipe de gastro-entérologie et hépatologie pédiatrique qui assure pleinement le développement de cette activité et le rayonnement des Cliniques universitaires Saint-Luc et de son Alma Mater.



> **Jean-Louis Vanoverschelde**

MEDE/IREC

Jean-Louis Vanoverschelde obtient son diplôme de médecin en 1983 à l'UCLouvain avec la plus grande distinction. Il se spécialise ensuite en médecine interne et obtient sa reconnaissance comme cardiologue en 1994. De 1990 à 1992, il effectue un fellowship à la Washington University à Saint Louis, aux États-Unis. De retour en Belgique en 1992, il est engagé comme résident dans le Service de Pathologie Cardiovasculaire des Cliniques universitaires Saint-Luc. En 1995, il défend sa thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur, dont le sujet était les mécanismes de l'hibernation myocardique. 1997 marque un tournant dans sa carrière. Suite aux problèmes de santé du Pr Detry, Jean-Louis devient le chef du service de Pathologie Cardiovasculaire des Cliniques universitaires Saint-Luc, il prend la responsabilité de l'unité de recherche CARD et devient le titulaire du cours de Cardiologie. En 2014, il est nommé chef du Département cardiovasculaire, qui regroupe les services de cardiologie, de chirurgie cardiaque et de soins intensifs cardiovasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc. En 2006, à la demande du Pr Jacques Melin, Jean-louis met sur pied un groupe de réflexion en vue de créer l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, l'IREC, dont il assurera la présidence de 2010 à 2015. En 2016, il devient directeur médical, puis en mai de cette année administrateur délégué des Cliniques universitaires Saint-Luc. Jean-Louis est l'auteur

et le co-auteur de plus de 330 publications scientifiques et son travail a été référencé plus de 22 000 fois. Au cours de sa carrière académique clinique, Jean-Louis a encadré 25 thèses de doctorat. Son principal domaine de recherche est l'utilisation des techniques d'imagerie cardiovasculaire pour diagnostiquer les maladies cardiaques et valvulaires. Il est membre de plusieurs sociétés nationales et internationales et a été président de la Société Belge de Cardiologie de 2000 à 2002.



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

SOUSSION DES ARTICLES

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal).

Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.

PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade. Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

ARTICLES

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article teach us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

- Coordonnées des auteurs

Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)

- Cas cliniques

Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

DROITS D'AUTEUR

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à s'appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

Pour les articles de recherche, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

www.louvainmedical.be



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans
Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles
Belgique

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Responsable éditorial
isabelle.istasse@uclouvain.be



Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

ARTICLE SUBMISSION

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

It will certify that all authors have validated and approved the submitted version of the article.

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage. Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

ARTICLES

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

The text is to be typed in 1.5 line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 200 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article teach us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a "Practical Recommendations" insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.
NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details
Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).
For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports
Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

REFERENCES

Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article) are to be numbered by order of appearance in the text.

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

PROTECTING PATIENT PRIVACY

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

CONFLICTS OF INTEREST

Any conflicts of interest must be reported at the end of the text.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

www.louvainmedical.be



Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed to Professor C. Hermans
Editor-in-chief
of Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Brussels
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted via the website <https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Editorial manager
isabelle.istasse@uclouvain.be

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédique et 10 mg d'ézétimibe. **Excipients** à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose. Liste des excipients : **Nouveau comprimé** Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline [E404], Glycolate d'amidon sodique (type A), Hydroxypropylcellulose [E463], Stéarate de magnésium [E470b], Silice colloïdale anhydre [E551], Laurylsulfate de sodium [E487], Povidone [K30] [E1201]. **Pelliculage** Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé [E1203], Talc [E553b], Dioxyde de titane [E171], Laque aluminique d'indigotine [E122], Monocarylocaprâte de glycérol, Laurilsulfate de sodium [E487], Laque aluminique de bleu brillant FCF [E133].

FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bleu, ovale, mesurant environ 15,00 mm x 7,00 mm x 5,00 mm avec impression en creux de la mention « 818 » d'un côté et « ESP » de l'autre.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES **Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte** Nustendi est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (héritérogène familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; • en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimibe ; • en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ézétimibe seul ; • chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédique et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **Maladie cardiovasculaire** Nustendi est indiqué chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque ; • chez les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée et dont l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée de façon appropriée avec un traitement supplémentaire par ézétimibe, ou • chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées et dont l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée de façon appropriée avec un traitement par ézétimibe, ou • chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédique et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts. Pour les résultats de l'étude en termes d'effets sur le LDL-C, d'événements cardiovasculaires et pour les populations étudiées, voir la rubrique 5.1 du RCP.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION **Posologie** La dose recommandée de Nustendi est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. **Admission: traitement concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires** L'administration de Nustendi doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. **traitement concomitant par la simvastatine** Lorsque Nustendi est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. **Populations particulières** **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés. **Patients atteints d'une insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédique. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nustendi est administré. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ézétimibe. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Nustendi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

CONTRE-INDICATIONS • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés ; • Grossesse ; • Allaitement ; • Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour ; • Administration conjointe de Nustendi et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques ; • En cas d'administration concomitante de Nustendi avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique.

EFFETS INDÉSIRABLES **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Nustendi sont l'hyperichémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Dans les études de phase 3 contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédique menées dans l'hyperlipidémie primaire (N=3 621), davantage de patients traités par acide bempédique que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédique et le placebo n'étaient pas significatives. Dans l'étude portant sur les événements cardiovasculaires avec l'acide bempédique (étude CLEAR Outcomes ; N=13 965), le profil de sécurité concordait avec le profil de sécurité global observé dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire. **Récapitulatif des effets indésirables** - Les effets indésirables rapportés suite à la prise de Nustendi sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédique (sur la base des taux d'incidence dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire et des taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition dans l'étude CLEAR Outcomes) ou d'ézétimibe est également présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour Nustendi. **Effets indésirables observés sous Nustendi** **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Anémie, Diminution des taux de hémoglobine ; Fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hyperichémie, Perte de appétit ; Fréquent. **Affections du système nerveux** : Étourdissements, Maux de tête ; Fréquent. **Affections vasculaires** : Hypertension ; Fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Toux ; Fréquent. **Affections gastro-intestinales** : Constipation, Diarrhée, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite ; Fréquent. **Affections hépatobiliaires** - Résultats élevés du bilan hépatécho ; Fréquent. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleur aux extrémités, Arthralgie ; Fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires** : Augmentation de la créatinémie ; Fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fatigue, Asthénie ; Fréquent. **Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédique** **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : • Goutte ; Fréquent ; • Perte de poids ; Peu fréquent. **Affections hépatobiliaires** : • Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase ; Fréquent ; • Augmentation des taux de alanine aminotransférase ; Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires** : • Réduction du taux de filtration glomérulaire ; Fréquent ; • Augmentation des taux d'urée sanguine ; Peu fréquent. **Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe** **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Thrombocytopénie ; Fréquence indéterminée. **Affections du système immunitaire** : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke ; Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques** : Dépression ; Fréquence indéterminée. **Affections du système nerveux** : Parosmésie ; Fréquence indéterminée. **Affections vasculaires** : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Dyspnée ; Fréquence indéterminée. **Affections gastro-intestinales** : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien ; Peu fréquent ; • Pancréatite ; Fréquence indéterminée. **Affections hépatobiliaires** : • Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux de gamma glutamyltransférase ; Peu fréquent ; • Hépate, Cholestase biliaire ; Fréquence indéterminée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Pruritus ; Peu fréquent ; • Érythème polymorphe ; Fréquence indéterminée. **Affections musculosquelettiques et systémiques** : • Augmentation des taux sanguins de CPK ; Fréquent ; • Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire ; Peu fréquent ; • Myopathie/habdomyolyse ; Fréquence indéterminée. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Douleurs thoraciques, Douleurs, Œdème périphérique ; Peu fréquent. **L'hyperichémie** comprend l'hyperichémie et l'augmentation des taux d'acide urique. *Les résultats élevés du bilan hépatécho incluent des résultats élevés et anormaux de ce bilan. *Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine. (f Étude CLEAR Outcomes) - La perte de poids n'a été observée que chez les patients qui avaient un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m² à l'inclusion, avec une perte de poids moyenne de 2,28 kg au mois 36. La perte de poids moyenne était < 0,5 kg chez les patients ayant un IMC de 25 à < 30 kg/m² à l'inclusion. Il n'a pas été rapporté de variation moyenne du poids avec l'acide bempédique chez les patients ayant un IMC < 25 kg/m² à l'inclusion. **Description de certains effets indésirables** **Augmentation des taux sériques d'acide urique** Nustendi augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OA2T dans les tubules rénaux par l'acide bempédique. Une augmentation moyenne de 35,7 micromole/L (0,6 mg/dL) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous Nustendi à la 12^e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêté du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous Nustendi. Dans les études de phase 3 de l'acide bempédique menées dans l'hyperlipidémie primaire, des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédique et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, une augmentation moyenne de 47,6 micromole/L (0,8 mg/dL) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous acide bempédique au 3^e mois et des crises de goutte ont également été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédique (3,1 %) que chez les patients sous placebo (2,1 %). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. **Effets sur les taux sériques de créatine** et les taux d'acide urique sanguin Nustendi augmente les taux sériques de créatine et les taux d'acide urique sanguin. Une augmentation moyenne de 1,8 micromole/L (0,02 mg/dL) des taux sériques de créatine et une augmentation moyenne de 1,0 mmol/L (2,7 mg/dL) des taux d'acide urique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous Nustendi à la 12^e semaine. L'élevation des taux sériques de créatine et d'acide urique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêté du traitement. Des augmentations moyennes comparables des taux sériques de créatine (5,8 micromole/L (0,06 mg/dL)) et d'acide urique sanguin (0,82 mmol/L (2,3 mg/dL)) ont été observées sous acide bempédique dans l'étude CLEAR Outcomes. Les élévations des taux sériques de créatine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédique de la sécrétion OA2T-dépendante de créatine dans les tubules rénaux, ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatine chez des patients traités par Nustendi, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatine. **Élévation des taux d'enzymes hépatiques** Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) > 3x LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études de phase 3 portant sur l'acide bempédique menées dans l'hyperlipidémie primaire, l'incidence des élévations (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédique et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutif (> 3x ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des élévations des taux de transaminases hépatiques > 3x LSN sont également survenues plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédique (1,8 %) que chez les patients sous placebo (1,0 %). L'élevation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédique ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique. **Diminution des taux d'hémoglobine** Dans les études de phase 3 portant sur l'acide bempédique menées dans l'hyperlipidémie primaire, une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédique, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédique et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêté du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédique et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédique et chez 1,6 % des patients sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des diminutions comparables des taux d'hémoglobine ont été observées et une anémie a également été rapportée plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédique (4,7 %) que chez les patients sous placebo (3,9 %). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance ; Site internet : www.notifierunefeffetsindesirable.be, e-mail : adriffajg-afmps.be. **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la Santé ; Site internet : www.guchet.lu/pharmacovigilance.

MODE DE DÉLIVRANCE Prescription médicale.
TITULAIRE DE LAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne.
NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/20/1425/001 - 011.
DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 05/2024. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

	Prix public	Hypercholestérolémie familiale		Hypercholestérolémie primaire	
		Actif/VIPO	Actif	VIPO	
NILEMDO® 180mg 28 tabs	94,92 €	-	12,10 €	8,00 €	
NILEMDO® 180mg 98 tabs	246,77 €	-	15,00 €	9,90 €	
NUSTENDI® 180mg/10 mg 28 tabs	102,29 €	-	12,10 €	8,00 €	
NUSTENDI® 180mg/10 mg 98 tabs	267,39 €	-	15,00 €	9,90 €	

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT NilemDO 180 mg comprimés pelliculés

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédique. **Excipients** à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. Liste des excipients : **Nouveau comprimé** Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline [E404], Glycolate d'amidon sodique (type A), Hydroxypropylcellulose [E463], Stéarate de magnésium [E470b], Silice colloïdale anhydre [E551]. **Pelliculage** Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé [E1203], Talc [E553b], Dioxyde de titane [E171], Macrofol/PEG [E1521].

FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale, mesurant environ 13,97 mm x 6,60 mm x 4,80 mm avec impression en creux de la mention « 180 » d'un côté et « ESP » de l'autre.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES **Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte** NilemDO est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (héritérogène familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; • en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée ; • en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Maladie cardiovasculaire** NilemDO est indiqué chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque ; • chez les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe, ou • seul ou en association avec l'ézétimibe chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats de l'étude en termes d'effets sur le LDL-C, d'événements cardiovasculaires et pour les populations étudiées, voir la rubrique 5.1 du RCP.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION **Posologie** La dose recommandée de NilemDO est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. **Traitement concomitant par la simvastatine** Lorsque NilemDO est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. **Populations particulières** **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés. **Patients atteints d'une insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque NilemDO est administré. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Dans les bilans hépatiques réguliers doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de NilemDO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

CONTRE-INDICATIONS • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés ; • Grossesse ; • Allaitement ; • Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour.

EFFETS INDÉSIRABLES **Résumé du profil de sécurité** Le profil de sécurité de l'acide bempédique a été étudié dans 4 études contrôlées contre placebo de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire (N=6 221) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines (2 études ; n=3 008) et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses (2 études ; n=613). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédique lors des essais pivots étaient l'hyperichémie (3,8 %), les douleurs aux extrémités (3,1 %), l'anémie (2,5 %) et la goutte (1,4 %). D'avantage de patients traités par acide bempédique que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédique et le placebo n'étaient pas significatives. Dans l'étude portant sur les événements cardiovasculaires (étude CLEAR Outcomes ; N=13 965), le profil de sécurité concordait avec le profil de sécurité global observé dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire. **Récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés suite à la prise d'acide bempédique, sur la base des taux d'incidence dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire et des taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition dans l'étude CLEAR Outcomes, sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hépatobiliaires et du système lymphatique** : • Anémie ; Fréquent ; • Diminution des taux de hémoglobine ; peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : • Goutte ; fréquent ; • Hyperichémie (comprend l'hyperichémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin) ; fréquent ; • Perte de poids (Étude CLEAR Outcomes) ; La perte de poids n'a été observée que chez les patients qui avaient un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m² à l'inclusion, avec une perte de poids moyenne de 2,28 kg au mois 36. La perte de poids moyenne était < 0,5 kg chez les patients ayant un IMC de 25 à < 30 kg/m² à l'inclusion. Il n'a pas été rapporté de variation moyenne du poids avec l'acide bempédique chez les patients ayant un IMC < 25 kg/m² à l'inclusion. **Description de certains effets indésirables** **Augmentation des taux sériques d'acide urique** NilemDO augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OA2T dans les tubules rénaux, ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatine chez des patients traités par NilemDO, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatine. **Élévation des taux d'enzymes hépatiques** Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) > 3x LSN a été rapportée chez 2,4 % des patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études de phase 3 portant sur l'acide bempédique menées dans l'hyperlipidémie primaire, l'incidence des élévations (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédique et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutif (> 3x ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des élévations des taux de transaminases hépatiques > 3x LSN sont également survenues plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédique (1,8 %) que chez les patients sous placebo (1,0 %). L'élevation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédique ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique. **Diminution des taux d'hémoglobine** Dans les études de phase 3 portant sur l'acide bempédique menées dans l'hyperlipidémie primaire, une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux a été observée sous Nustendi à la 12^e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêté du traitement. Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédique et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, une augmentation moyenne de 47,6 micromole/L (0,8 mg/dL) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous acide bempédique au 3^e mois et des crises de goutte ont également été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédique (3,1 %) que chez les patients sous placebo (2,1 %). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. **Effets sur les taux sériques de créatine** et les taux d'acide urique sanguin Nustendi augmente les taux sériques de créatine et les taux d'acide urique sanguin. Une augmentation moyenne de 1,8 micromole/L (0,02 mg/dL) des taux sériques de créatine et une augmentation moyenne de 1,0 mmol/L (2,7 mg/dL) des taux d'acide urique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous Nustendi à la 12^e semaine. L'élevation des taux sériques de créatine et d'acide urique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêté du traitement. Des augmentations moyennes comparables des taux sériques de créatine (5,8 micromole/L (0,06 mg/dL)) et d'acide urique sanguin (0,82 mmol/L (2,3 mg/dL)) ont été observées sous acide bempédique dans l'étude CLEAR Outcomes. Les élévations des taux sériques de créatine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédique de la sécrétion OA2T-dépendante de créatine dans les tubules rénaux, ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatine chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatine. **Élévation des taux d'enzymes hépatiques** Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) > 3x LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études de phase 3 portant sur l'acide bempédique menées dans l'hyperlipidémie primaire, l'incidence des élévations (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédique et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutif (> 3x ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des élévations des taux de transaminases hépatiques > 3x LSN sont également survenues plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédique (1,8 %) que chez les patients sous placebo (1,0 %). L'élevation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédique ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique. **Diminution des taux d'hémoglobine** Dans les études de phase 3 portant sur l'acide bempédique menées dans l'hyperlipidémie primaire, une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédique, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédique et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêté du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédique et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédique et chez 1,6 % des patients sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des diminutions comparables des taux d'hémoglobine ont été observées et une anémie a également été rapportée plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédique (4,7 %) que chez les patients sous placebo (3,9 %). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance ; Site internet : www.notifierunefeffetsindesirable.be, e-mail : adriffajg-afmps.be. **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la Santé ; Site internet : www.guchet.lu/pharmacovigilance.

MODE DE DÉLIVRANCE Prescription médicale.

TITULAIRE DE LAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne.
NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/20/1425/001-011.

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 05/2024. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

EN ROUTE VERS UN LDL-C BAS

AJOUTEZ POUR MOINS DE RISQUE CV

Lorsque les statines et l'ézétimibe ne suffisent pas,
ajoutez **NILEMDO**[®] / **NUSTENDI**[®] une fois par jour^{1,2}

Résultats de l'étude sur la
trithérapie orale^{3,*,**}

64%

REDUCTION DU
LDL-C³

Résultats de l'étude
CLEAR Outcomes^{4,***}

13%
VS. PLACEBO

REDUCTION DU
RISQUE DE PREMIER
EVENEMENT
MACE-4⁴



Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

1. NILEMDO[®] Summary of Product Characteristics. Daiichi Sankyo Europe GmbH, May 2024; 2. NUSTENDI[®] Summary of Product Characteristics. Daiichi Sankyo Europe GmbH, May 2024; 3. Rubino J, et al. Atherosclerosis. 2021; 320:122-128; 4. Nissen SE, et al. Engl J Med. 2023;388:1353-64. NILEMDO[®] and NUSTENDI[®] SmPC disponibles sur demande.

MACE-4 : composite à quatre composants des événements cardiovasculaires indésirables majeurs définis comme décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal, revascularisation coronarienne.

° Étude randomisée, contrôlée par placebo de phase 2, en double aveugle, menée chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie, et randomisés pour recevoir soit une trithérapie (acide bempédoïque 180 mg, ézétimibe 10 mg et atorvastatine 20 mg ; n = 43) ou un placebo (n = 20) une fois par jour pendant 6 semaines.

* Une réduction du LDL-C à 6 semaines a été observée chez tous les participants randomisés dans le groupe NILEMDO[®], ézétimibe et atorvastatine.

** Différence vs placebo: -60,5% ; IC à 95% : -68,0 % à -53,0 % ; p<0,001.

*** Essai de phase III, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, impliquant des patients intolérants aux statines ou ne souhaitant pas prendre de statines à haut ou très haut risque de maladies cardiovasculaires, visant à déterminer les effets de l'acide bempédoïque sur les événements cardiovasculaires indésirables.