

JANVIER 2016

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



**Louvain
médical**

Dyslipidémie : traitement par ATOZET®

Défibrillateur implantable : mort subite

Diabète : prévalence, complications et prévention

Cas clinique : œdèmes des membres inférieurs

Éthique : déni de grossesse

Remise prix et bourses 2015

Histoire de la médecine : Beethoven

▼ 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 rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie. Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie **Monothérapie et association** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypovolémie (voir rubriques **Effets Indésirables**). **Populations particulières Patients insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), peu fréquent ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

	Prix public ⁶
30 x 10 mg	49,54 €
30 x 25 mg	49,54 €
100 x 10 mg	146,7€
100 x 25 mg	146,7€

Un **NOUVEL** inhibiteur du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2



Jardiance® (empagliflozine)

élimine le glucose de manière indépendante de l'insuline¹

- ✓ Diminution de l'HbA_{1c}
- ✓ Perte de poids*¹
- ✓ Diminution de la tension artérielle*¹
- ✓ 1x par jour en dose orale¹

100% remboursé en BI- et TRiThérapie ainsi qu'en combinaison avec insuline + 1 autre antidiabétique oral⁶

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		- Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* - Infection des voies urinaires*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)	
Affections vasculaires			Hypovolémie*
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions*	Dysurie

*Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone et en association avec l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects 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, Division Vigilance. - Site internet: www.afmps.be/ / e-mail: adversedrugreactions@afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles. Editeur responsable: SCS



COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,
G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical
S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET
Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE
Comité de lecture :
▶ M. BUYSSCHAERT M.P. HERMANS PH. SELVAIS
B. BOLAND F. HOUSIAU E. SOKAL
Y. BOUTSEN J. JAMART C. SWINE
CH. BROHET P. LALOIX D. TENNSTEDT
E. COCHE M. LAMBERT J.P. THISSEN
I. COLIN J. LEBACQ B. TOMBAL
CH. DAUMERIE CH. LEFEBVRE D. VANPEE
L. DELAUNOIS, B. LENGELÉ D. VANTHUYNE
O. DESCAMPS J. LONGUEVILLE G. VERELLEN
O. DEVUYST A. LUTS J.C. YOMBI
S.N. DIOP D. MAITER
J. DONCKIER J.M. MALOTEAUX
A. FERRANT L. MAROT
J.L. GALA J.L. MEDINA
A. GEUBEL D. MOULIN
P. GIANELLO R. OPSOMER
M. GRAF D. PESTIAUX
PH. HANTSON V. PREUMONT
V. HAUFROID C. REYNAERT

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
D. VANTHUYNE ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS J. MELIN D. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY R.J. OPSOMER FR. ZECH
C. HERMANS A. PASQUET S. GRANDJEAN
M. LAMBERT D. VANPEE

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)

- Etudiants, jeunes promus, Maccs : 55€ TVAC
- Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE
▶ Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be
ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB
ISSN : 0024-6956
TVA BE 0445.001.455

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 également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.louvainmedical.be

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.

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ▶ avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Bulletin mensuel du Secteur des Sciences de la Santé,
de l'Association des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be



Sommaire

Janvier 2016

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

ARTICLE ORIGINAL

ATOZET[®], combinaison fixe d'atorvastatine et d'ézétimibe
Ce que cela va changer « From A to Z »

O.S. Descamps 1

CARDIOLOGIE

ARTICLE ORIGINAL

Chocs inappropriés délivrés par un défibrillateur implantable

N. Feller, J.-B. Le Polain de Waroux, S. Marchandise, C. Barbraud, Ch. Scavée 12

DIABÉTOLOGIE

POINT DE VUE

Le diabète en Belgique et dans le monde : *quo vadis?*

M. Buyschaert, S. Sadikot 21

Sommaire

Janvier 2016

CAS CLINIQUES

MÉDECINE INTERNE

Une cause rare d'œdème douloureux des membres

C. Jonard, JB Nicolas..... 25

ÉTHIQUE

ARTICLE ORIGINAL

Déni de grossesse et néonaticide, une association mal connue

A. Josset, Ch. Reynaert 32

REMISE DES PRIX ET BOURSES 2015

38

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Les reliques de Beethoven

J.-L. Michaux..... 47



LUC@RNE
VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à communication-externe-saintluc@uclouvain.be



Revue du Secteur des Sciences de la Santé
de l'Université catholique de Louvain

Abonnement 2016

RAPPEL

WWW.LOUVAINMEDICAL.BE

**Votre outil online
d'information**



Emportez votre revue partout grâce à notre **application mobile** (iOS, Android).

PRATIQUE Télécharger des articles, consulter nos numéros sous forme de brochure, nos actualités scientifiques ou encore estudiantines.

INTERACTIF Accéder aux programmes des congrès et actualités des cliniques universitaires UCL.

L'accès de la revue en ligne est offert aux étudiants de Bacs et Masters ainsi qu'aux assistants de 1^{re} et 2^e année.

Aidez Louvain Médical à poursuivre sa mission d'information et de formation en vous abonnant ou en faisant un don

Abonnement

Etudiants jeunes promus et maccs :

accès en ligne.....gratuit
revue papier.....55 € TVAC

Médecins :

revue papier + revue électronique +
application mobile.....110 € TVAC
Abonnement online uniquement : site
internet + application mobile.....95 € TVAC

Cotisations déductibles fiscalement

à verser au compte de Louvain Médical, avec en communication « abonnement 2016 »

IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

Dons

À verser à La Fondation Louvain, communication
« Don Louvain Médical »

BE29 2710 3664 0164
BIC : GEBABEBB

*Les dons de 40 € ou plus donnent droit à une
réduction d'impôt.*

Contact

Isabelle **Istasse**

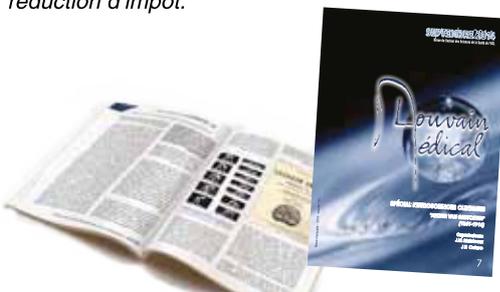
Av E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles - Belgique
Tél. : 02-764 52 65 - Fax : 02-764 52 80
Isabelle.Istasse@uclouvain.be

www.louvainmedical.be

Président : Martin Buyschaert

Rédacteur en chef : Cédric Hermans

Trésorier : Daniel Vanthuyne



TRIPLIXAM[®]

DIMINUTION DU
PRIX DEPUIS LE
1^{ER} DÉCEMBRE
2015

COVERAM[®]

COVERSYL[®]

COVERSYL PLUS[®]

Preterax[®]



ATOZET[®], COMBINAISON FIXE D'ATORVASTATINE ET D'ÉZÉTIMIBE. CE QUE CELA VA CHANGER « FROM A TO Z »?

O.S. Descamps

Louvain Med 2016; 135 (1): 1-11

L'ATOZET[®] combine deux principes actifs, l'atorvastatine et l'ézétimibe, inhibant de concert, les voies de synthèse hépatique et d'absorption intestinale du cholestérol pour réduire les taux de cholestérol LDL de 50 à 65%. Chacun d'eux a également prouvé son efficacité pour réduire de manière significative l'incidence des maladies cardiovasculaires. D'un point de vue pratique, les conditions de remboursement (INAMI/RIZIV) pour cette combinaison ont été parfaitement ajustées aux dernières recommandations européennes et belges, permettant ainsi de traiter de manière optimale les patients à très haut risque. La combinaison « deux en un » facilitera aussi l'adhérence thérapeutique. L'ATOZET[®] s'indique particulièrement en prévention secondaire et en prévention primaire avec un très haut SCORE ($\geq 10\%$) ainsi que chez les patients diabétiques ou avec une hypercholestérolémie familiale dont les taux de cholestérol LDL restent insuffisamment contrôlés par un traitement bien conduit avec une statine en monothérapie.

CHOCs INAPPROPRIÉS DÉLIVRÉS PAR UN DÉFIBRILLATEUR IMPLANTABLE

N. Feller, J.-B. Le Polain de Waroux, S. Marchandise, C. Barbraud, Ch. Scavée

Louvain Med 2016; 135 (1): 12-18

Nous présentons l'histoire de deux patients ayant reçu des chocs inappropriés délivrés par un défibrillateur automatique implantable. Les causes de dysfonctionnement du système étaient une tachycardie supraventriculaire rapide chez l'un, et une rupture de sonde chez l'autre. Avec le nombre croissant de DAI implantables sur le marché, cette problématique des chocs inappropriés s'est amplifiée ces dernières années et devient un sujet de plus en plus préoccupant. Les chocs inappropriés sont directement responsables d'angoisses et de stress chez le patient, mais s'accompagnent également d'un sur-risque en termes de morbi-mortalité. Dans le cas des fractures de sondes, le problème peut être détecté lors des contrôles de l'appareil, et ce avant la survenue de chocs inappropriés. Généralement, il faut remplacer la sonde défectueuse.

LE DIABÈTE EN BELGIQUE ET DANS LE MONDE : QUO VADIS?

M. Buysschaert, S. Sadikot

Louvain Med 2016; 135 (1): 21-22

Le diabète sucré est un défi de santé sociétal à l'échelle universelle, devenu majeur. Deux raisons principales en rendent compte : son évolution épidémique et le risque de complications chroniques secondaires à l'hyperglycémie.

Le but de cet article est de mieux mettre en évidence le problème du (pré)diabète en 2016 et de suggérer des approches qui permettraient de mieux contrôler la maladie (prédiabète et diabète) et ses conséquences.

UNE CAUSE RARE D'ŒDÈME DOULOUREUX DES MEMBRES

C. Jonard, J.B. Nicolas

Louvain Med 2016; 135 (1): 25-31

Les causes d'œdème douloureux d'un ou plusieurs membres sont nombreuses. La fasciite à éosinophiles (FE), également appelée syndrome de Shulman, en est une très rare, évoluant vers une infiltration cutanée sclérodermiforme, associée à une éosinophilie sanguine. Il s'agit d'une maladie fibrosante touchant les fascias musculaires et la peau dont l'étiologie reste floue. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont néanmoins avancés, le phénomène central étant un déséquilibre entre la production et la dégradation de la matrice extracellulaire. Les atteintes viscérales ne sont pas la règle. Des maladies hématologiques peuvent y être associées et en conditionnent alors le pronostic.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie monobloc cutanéofascio-musculaire. La FE est très probablement sous-diagnostiquée étant donné sa rareté et ses similitudes avec d'autres pathologies, comme la sclérose systémique.

Le traitement habituellement recommandé en première intention est une corticothérapie systémique dégressive sur plusieurs mois. Les formes cortico-résistantes ou d'emblée sévères nécessitent l'ajout d'un autre agent immunomodulateur.

Nous rapportons ici une présentation typique de FE, soulignant les difficultés diagnostiques inhérentes à sa rareté. Nous rappelons également, à travers une revue de la littérature, les mécanismes physiopathologiques impliqués et la démarche diagnostique et thérapeutique à réaliser face à cette pathologie.

DÉNI DE GROSSESSE ET NÉONATICIDE, UNE ASSOCIATION MAL CONNUE REVUE D'UN CAS CLINIQUE

A. Josset, C. Reynaert

Louvain Med 2016; 135 (1): 32-36

Madame H. a 44 ans lorsqu'elle met au monde un enfant sans avoir jusqu'alors eu connaissance de sa grossesse. Prise de panique, elle serre le nouveau-né contre sa poitrine et le tue. Le procès la verra écopper de dix années de prison. D'autres histoires similaires ont vu les mères, dont la majorité n'a aucun trouble psychiatrique apparent, être acquittées à l'issue du procès. La recrudescence des cas devrait faire admettre l'existence d'un trouble bien défini. La prévention est possible, via la contraception, l'information sur l'existence de ce trouble, les tests de grossesse systématiques en cas de suspicion, et l'accompagnement de patientes au passé obstétrique lourd.

Le déni de grossesse est le fait pour une femme d'être enceinte sans le reconnaître au-delà de 20 semaines, que ce soit dans une entreprise de dissimulation ou encore en étant tout à fait inconsciente. Le néonaticide désigne l'homicide d'un enfant dans son premier jour de vie, donc né depuis moins de 24 heures. Les études sont cependant contradictoires quant au lien qui pourrait exister entre déni de grossesse et néonaticide.

Cet article tentera de délier ces contradictions et d'apporter des éléments de prévention à cette issue tragique du déni de grossesse.

ATOZET[®], COMBINAISON FIXE D'ATORVASTATINE ET D'ÉZÉTIMIBE CE QUE CELA VA CHANGER "FROM A TO Z"

O.S. Descamps

Improvement of a new combination of atorvastatin and ezetimibe

What changes are to be expected "From A to Z"

ATOZET[®] contains two active agents, atorvastatin and ezetimibe, which inhibit the pathways pertaining to hepatic synthesis and intestinal absorption of cholesterol, thereby reducing the LDL levels by 50 to 65%. Each active ingredient has proven its effectiveness to significantly reduce the incidence of cardiovascular disease. From a practical point of view, the reimbursement conditions (INAMI/RIZIV) for this combination pack have been rightly adjusted to the latest European and Belgian recommendations, allowing patients at very high risk to be optimally treated. The combination 'two in one' is also likely to facilitate therapeutic adherence. ATOZET[®] is particularly indicated in secondary prevention, in primary prevention, and in patients with a very high SCORE ($\geq 10\%$), patients with diabetes, or those with familial hypercholesterolemia whose LDL cholesterol levels remain inadequately controlled by statin monotherapy alone.

KEY WORDS

Cholesterol, cardiovascular disease, cardiovascular prevention, guidelines, statin, ezetimibe, diabetes, adherence.

L'ATOZET[®] combine deux principes actifs, l'atorvastatine et l'ézétimibe, inhibant de concert, les voies de synthèse hépatique et d'absorption intestinale du cholestérol pour réduire les taux de cholestérol LDL de 50 à 65%. Chacun d'eux a également prouvé son efficacité pour réduire de manière significative l'incidence des maladies cardiovasculaires. D'un point de vue pratique, les conditions de remboursement (INAMI/RIZIV) pour cette combinaison ont été parfaitement ajustées aux dernières recommandations européennes et belges, permettant ainsi de traiter de manière optimale les patients à très haut risque. La combinaison « deux en un » facilitera aussi l'adhérence thérapeutique. L'ATOZET[®] s'indique particulièrement en prévention secondaire et en prévention primaire avec un très haut SCORE ($\geq 10\%$) ainsi que chez les patients diabétiques ou avec une hypercholestérolémie familiale dont les taux de cholestérol LDL restent insuffisamment contrôlés par un traitement bien conduit avec une statine en monothérapie.

Que savons-nous à ce propos ?

- Malgré la prescription de statines, la majorité des patients à haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas la cible de cholestérol LDL (< 70 mg/dL) préconisée par les dernières recommandations européennes et belges.
- La cause est sans doute multifactorielle : limitations de la puissance des monothérapies, de l'adhérence thérapeutique ou des conditions actuelles de remboursement ?

Que nous apporte cet article ?

- L'ATOZET[®] (laboratoire MSD Belgium), combinaison fixe entre une des statines les plus puissantes (atorvastatine) et l'ézétimibe, permet une réduction puissante du taux de cholestérol LDL de 50 à 65%.
- Les nouvelles conditions de remboursement (INAMI/RIZIV) de cette spécialité ont été alignées avec les dernières recommandations.
- Ces perspectives devraient permettre l'atteinte de la cible thérapeutique chez un plus grand nombre de patients à très haut risque cardiovasculaire qui ne sont pas contrôlés avec une statine en monothérapie : en prévention secondaire, en prévention primaire (SCORE $\geq 10\%$), chez les patients diabétiques ou avec une hypercholestérolémie familiale.

What is already known about the topic?

- Despite the prescription of statins, most patients with high cardiovascular risk do not reach LDL cholesterol target (< 70 mg/dL) as recommended by the European and Belgian guidelines.
- The cause is multifactorial : limitations of the potency of statin in monotherapy, of the patient therapeutic adherence or of the current conditions of reimbursement ?

What does this article bring up for us?

- ATOZET[®] (laboratory MSD Belgium), a fixed combination of one of the most potent statins (atorvastatin) and ezetimibe provided a powerful 50 to 65% reduction of LDL cholesterol
- The new conditions of reimbursement (INAMI/RIZIV) for this combination have been adjusted to the latest recommendations
- These perspectives will allow to achieve LDL-C target in a larger number of patients at very high cardiovascular risk : in secondary prevention, in primary prevention (SCORE $\geq 10\%$), in patients with diabetes or with a familial hypercholesterolemia.

INTRODUCTION

Alors que les maladies cardiovasculaires restent la principale cause de mortalité et de morbidité en Belgique, le cholestérol LDL (LDL-C) constitue actuellement un puissant levier pour contrôler ce risque. En pratique toutefois, comme le montre l'étude EUROASPIRE IV (1) (Tableau 1) une large proportion des patients à haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas la cible de cholestérol LDL (<70 mg/dL) préconisée par les recommandations européennes (2,3,4) et ce, malgré la prescription de statines. Trois raisons peuvent être avancées. La première est que les (mono)thérapies disponibles ne sont pas assez puissantes. La seconde est que l'adhérence n'est pas toujours totale surtout pour des patients à haut risque qui reçoivent de multiples traitements pour corriger leurs autres facteurs de risque (diabète, hypertension, aspirine, ...). La troisième est que les conditions actuelles de remboursement ne rendent pas faciles l'application d'une intensification du traitement hypolipémiant.

L'arrivée d'une combinaison fixe entre une des statines les plus puissantes et l'ézétimibe (ATOZET® du laboratoire MSD Belgium) et l'approbation par l'INAMI d'un remboursement de cette spécialité dans des conditions mieux alignées avec les recommandations vont certainement changer la donne.

Cet article présente les principes actifs, les effets et les avantages (Tableau 2) qu'apportent pour notre pratique cette nouvelle combinaison.

Tableau 1. Les résultats de l'étude EUROASPIRE IV

MÉTHODES

- Conduite dans 78 centres de 24 pays européens sur 16.426 patients
- Analyse des données médicales et des facteurs de risque six mois après leur hospitalisation pour pontage coronaire, une intervention coronaire percutanée ou un syndrome coronaire aigu.

RÉSULTATS

- Les taux de prescription des médicaments hypolipémiants (statine) étaient élevés (86% sous statine), mais 60% des hommes ou 51% des femmes avaient un taux de LDL-cholestérol < 100 mg/dL, et seulement 22% et 17% respectivement atteignaient < 70 mg/dL.
- Les autres médicaments pour la prévention étaient aussi bien prescrits (94% sous anti-agrégant plaquettaire, 83% sous bêta-bloquant, 75% sous inhibiteur du système rénine-angiotensine) mais, là aussi les facteurs de risque restaient insuffisamment contrôlés : par exemple, seulement 58% avaient une pression artérielle inférieure à 140/90 mm Hg.

Tableau 2. Intérêt d'une combinaison fixe atorvastatine/ézétimibe (ATOZET®)

Large spectre d'action	Couvre largement les causes d'hypercholestérolémie (par hypersynthèse et/ou hyperabsorption)
Puissance	Combine une des statines les plus puissantes (atorvastatine) et un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe) qui amplifie la réduction du LDL-C (- 20 à 25% additionnel).
Efficacité sur les lipides	Permet l'obtention de la cible thérapeutique chez un plus grand nombre de patients qu'une statine prise isolément
Evidence based-medicine (efficacité clinique)	Bénéfices cliniques des deux principes actifs sur la récurrence des maladies cardiovasculaires démontrés dans plusieurs études.
Précision	L'ézétimibe réduit la variabilité de la réduction du cholestérol LDL permettant une meilleure prédiction de l'effet lipidique
Sécurité/tolérance	Même effet lipidique pour une dose moindre de statine; donc moins d'effets indésirables
Indications et conditions de remboursement	Ajustées sur les dernières recommandations européennes et belges. spécialement chez les patients à très haut risque cardiovasculaire.
Adhérence	La combinaison « deux en un » facilite l'adhérence thérapeutique.
Coût	Prix total = 113 (10/10) et 123 euros (les autres posologies) pour 90 tablettes (<1,2 euros par jour). Soit un prix qui n'est pas supérieur à la somme des prix de l'atorvastatine générique et de l'EZETROL®.

PRINCIPES ACTIFS DE L'ATOZET®

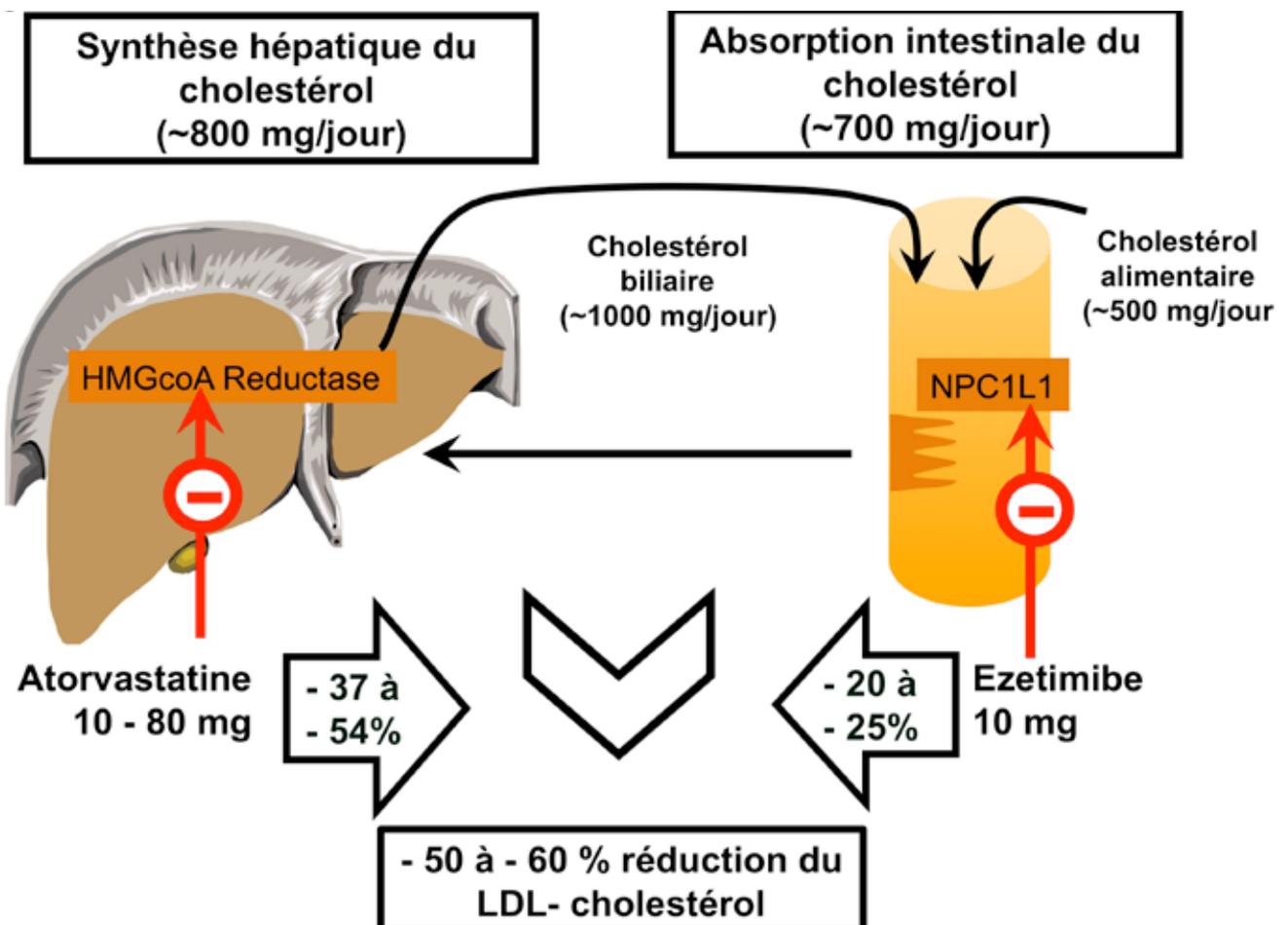
L'ATOZET® contient deux principes actifs dont les mécanismes sont complémentaires (Figure 1): l'atorvastatine, un inhibiteur de la synthèse hépatique du cholestérol et l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale de cholestérol. Ces deux mécanismes agissent donc de concert pour réduire de manière additionnelle et importante le taux de cholestérol LDL (LDL-C) et couvrir le spectre des causes d'hypercholestérolémie (hypersynthèse et hyperabsorption) (5). L'atorvastatine fait partie avec la rosuvastatine des statines les plus puissantes. L'ézétimibe, lorsqu'il est additionné à une statine, permet une réduction supplémentaire d'environ

20 à 25% du LDL-C. Ces combinaisons fixes sont donc très intéressantes. L'ATOZET® existe en quatre dosages (ézétimibe/atorvastatine) : 10/10 ; 10/20 ; 10/40 et 10/80.

QUELLE AMÉLIORATION DU PROFIL LIPIDIQUE ?

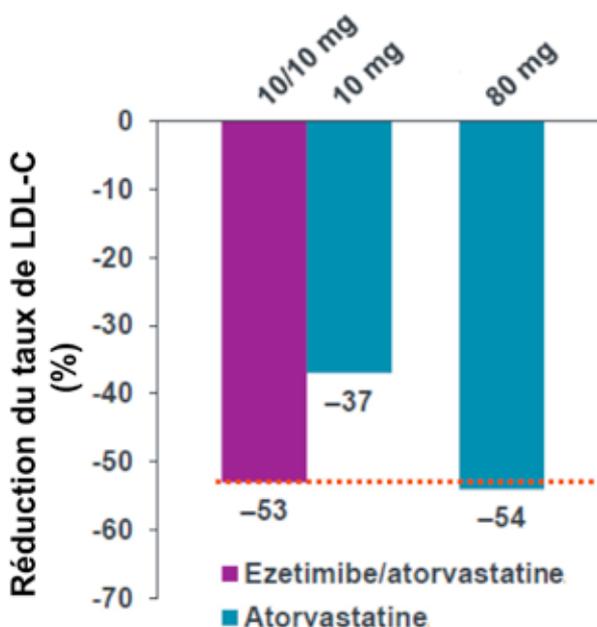
Les études ont montré qu'une telle combinaison résulte en réductions très impressionnantes des taux du cholestérol LDL (LDL-C) et du cholestérol total (Tableau 3), plus importante que la combinaison simvastatine et ézétimibe actuellement sur le marché (INEGY®). Une telle réduction s'associe à une amélioration des autres paramètres athérogènes : une réduction modérée des triglycérides, de l'apolipoprotéine B et du taux de cholestérol non-HDL ainsi qu'une légère élévation du cholestérol HDL.

Figure 1. Action additionnelle de l'atorvastatine et de l'ézétimibe pour réduire le cholestérol LDL. Pour rappel, les statines comme l'atorvastatine inhibent la production endogène de cholestérol dans le foie via la HMGCoA reductase, enzyme de l'étape limitante de la synthèse du cholestérol tandis que l'ézétimibe réduit l'absorption de cholestérol au niveau de l'intestin en agissant sur la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) localisée principalement dans l'épithélium en brosse de l'intestin. Par auto-régulation, l'inhibition d'une de ces voies résulte en l'intensification partiellement compensatrice de l'autre : la statine augmente l'absorption de cholestérol et l'ézétimibe augmente sa synthèse. Ceci explique en partie la limitation d'effet sur le taux plasmatique de cholestérol de chaque principe séparé. Avec une combinaison atorvastatine/ézétimibe, les deux mécanismes sont inhibés de concert permettant une réduction plus importante du taux de cholestérol LDL.



Dans une première étude publiée en 2003 (6) portant sur 628 patients avec un taux de LDL-C entre 145 et 250 mg/dL (avec taux de triglycérides \leq 350 mg/dL), la coadministration d'ézétimibe 10 mg avec différentes doses d'atorvastatine (10, 20, 40, ou 80 mg/j) apportait une réduction additionnelle estimée en moyenne à 12% (en plus de 3% d'augmentation du HDL-C, de 8% de réduction des triglycérides et de 10% réduction de la hs-CRP) comparé aux doses similaires d'atorvastatine en monothérapie. Ensemble, l'ézétimibe plus atorvastatine résultait en une réduction du LDL-C de l'ordre de 50% à 60% en même temps qu'une réduction des triglycérides de 30% à 40% et une augmentation du HDL-C de 5% à 9%, selon la dose d'atorvastatine. Dans cette étude, la réduction du taux de LDL-C par la combinaison ézétimibe plus 10 mg atorvastatine (-53%) était similaire à celle observée avec l'atorvastatine seule à 80 mg (-54%) (Figure 2).

Figure 2. La réduction du taux de cholestérol LDL (LDL-C) obtenue avec la combinaison d'une petite dose d'atorvastatine (10 mg) avec l'ézétimibe 10 mg est similaire à celle obtenue avec une dose très élevée d'atorvastatine (80 mg) : -53% versus -54% (étude de Ballantyne *et al.* *Circulation* 2003;107(19): 2409–15)



Deux autres études (étude TEMPO et EZ-PATH) (7,8) ont comparé le gain de réduction du LDL-C chez des patients initialement traités par de l'atorvastatine (20 mg dans la première, 40 mg dans la seconde) selon qu'était doublée la dose d'atorvastatine ou qu'était ajouté l'ézétimibe (Tableau 3). Dans ces deux études, l'addition d'ézétimibe permettait une réduction supplémentaire du LDL-C de l'ordre de 30%, bien plus importante que la réduction supplémentaire produite par le doublement de la dose d'atorvastatine (11% dans les deux études). Dans l'étude

EZ-PATH, près de 75% des patients sous combinaison atteignaient un taux de LDL-C en dessous de la cible de 70 mg/dL comparé à seulement 32% chez ceux où avait été doublée la dose de statine. D'autres études, comme l'étude PACE (9) ont confirmé ces résultats.

Enfin, par rapport à un doublement de dose de statine ou la substitution par une autre statine, il faut souligner l'effet stabilisateur de l'ézétimibe sur la variabilité de la réduction du LDL-C, comme cela a été démontré dans une méta-analyse portant sur 24 études (10). Cette propriété permet donc une meilleure prédiction de l'effet lipidique et, donc en pratique, de mieux ajuster le traitement à la cible poursuivie.

RÉDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

De nombreuses études (Tableau 4) ont montré le bénéfice de l'atorvastatine pour réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires : les études ASCOT (11), CARDS (12) et MIRACL (13) où le bénéfice cardiovasculaire de l'atorvastatine (10 ou 80 mg) a été comparée au placebo et les études PROVE-IT (14) et TNT (15) où le bénéfice cardiovasculaire de l'atorvastatine à haute dose (80 mg) a été comparée à des régimes moins intensifs de traitement (pravastatine 40 mg ou atorvastatine 10 mg).

Le bénéfice additionnel d'une combinaison avec l'ézétimibe sur celui démontré par l'atorvastatine seule n'a pas été démontré par une étude clinique. Cependant, il est parfaitement légitime d'extrapoler les résultats de l'étude IMPROVE-IT où le bénéfice additionnel de l'ézétimibe a été étudié en combinaison avec une autre statine (Figure 3) : la simvastatine 40 mg (80 mg chez certains) (16,17,18). Dans cette étude portant sur 18144 patients (64 ans d'âge moyen, 24% de femmes, 27% diabétiques, 21% antécédents d'infarctus), l'ajout d'ézétimibe 10 mg à une thérapie par simvastatine dans le décours d'un syndrome coronaire aigu avait permis une réduction supplémentaire de 15 mg/dl : 69,5 mg/dl dans le bras simvastatine seule versus 53,7 mg/dl dans le bras ézétimibe/simvastatine. Cette abaissement supplémentaire du LDL-C était accompagnée d'une réduction significative de 34,7% à 32,7% des événements cardiovasculaires (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, réhospitalisation pour angor instable, AVC ou revascularisation coronarienne au-delà des 30 jours après recrutement), soit une réduction relative de risque de 6,4% ($p = 0,016$; $NNT = 50$).

Parmi les réductions de risque relatif les plus significatives, celle des infarctus du myocarde (mortels et non mortels) et des AVC qui étaient réduits respectivement de 13% (-27% pour les infarctus non mortels) et de 14% (-21% pour les AVC ischémiques).

Ce bénéfice se situe exactement dans le même rapport de proportionnalité que ce qu'avaient démontré jusqu'à présent les études avec les statines en monothérapie (19,20) (Figure 3). Outre le fait qu'elle démontre que l'ézétimibe est efficace et sûr à long terme, cette étude amorçait l'idée qu'un bénéfice se gagne encore sous des

Tableau 3. Réduction du cholestérol LDL (LDL-C) avec l'ATOZET® dans plusieurs études, comparé avec la monothérapie avec l'atorvastatine.

	Conditions de base	Taux de base de LDL-C (mg/dL)	Bras de traitement (ATO: atorvastatine) (EZE : ezetimibe)	Réduction du taux de LDL-C (% dans chaque bras)
Ballantyne 2003	Pas de traitement	145 - 250	ATO 10, 20, 40, 80 Idem + Eze 10	- 37 à 54% - 53 à 61%
Etude TEMPO	ATO 10 mg	120	ATO 20 ATO 20 + EZE 10	- 11% - 31%
Etude EZ-PATH	ATO 20 mg	90	ATO 40 ATO 40 + EZE 10	- 11% - 27%

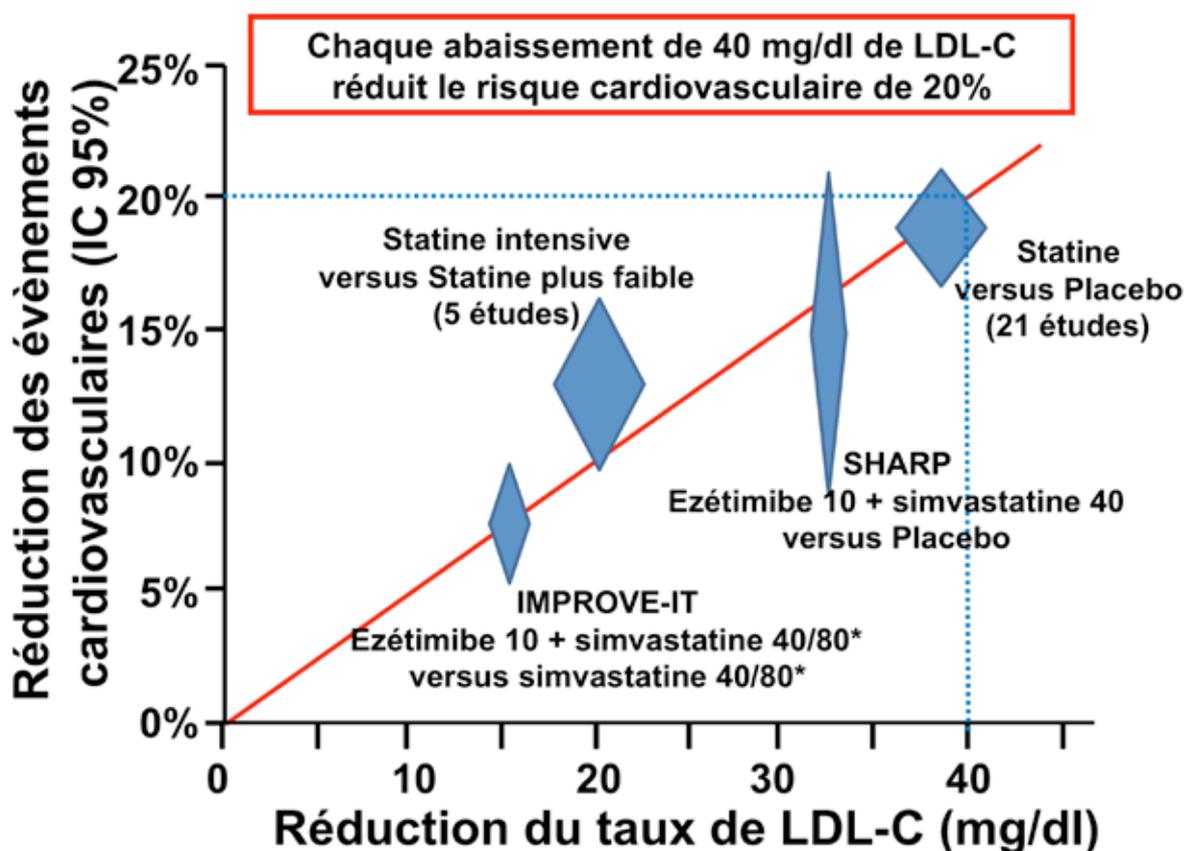
Pour les références, voir le texte.

Tableau 4. Études intéressantes d'intervention dans le contexte de la combinaison ATOZET® (Atorvastatine/ézétimibe)

	Type de patients	Taux de LDL-C de base (mg/dL)	N (durée)	Bras de traitement	Différence de LDL-C entre les deux bras (mg/dL)	Critère d'évaluation des évènements	Réduction en évènements
ASCOT	Hypertension + > 2 RF	133	10305 (3,3 ans)	ATO 10 mg versus placebo	-42	IM non fatal ou maladie coronarienne fatale	36%
CARDS	Diabète II + 1 FR	118	2838 (3,9 ans)	ATO 10 mg versus placebo	-44	Idem + AVC + revasc + RAC + angor instable	37%
MIRACL	Syndrome coronaire aigu	124	3086 (4 mois)	ATO 80 mg versus placebo	-54	Idem + Angor + RAC	16%
TNT	Maladie coronaire stable	98	10001 (4,9 ans)	ATO 10 mg versus Ator 80	-24	Idem + AVC + revasc + RAC	22%
PROVE-IT	Syndrome coronaire aigu	102	4162 (2,1 ans)	ATO 80 versus Prava 40	-25	Idem + AVC+ Revasc + Angor Instable	16%
IMPROVE IT	Syndrome coronaire aigu	LDL-C = 95 mg/dl	18144 (6 ans)	Simva 40 + EZE 10 versus Simva 40/80	-16	Idem + AVC+ Revasc	6,4%

Simva : simvastatine; Prava : pravastatine; AVC : accident vasculaire cérébral; RAC : Reanimation après arrêt cardiaque; Revasc : revascularisation par dilatation, stent ou chirurgie.

Figure 3. La réduction des événements cardiovasculaires de l'étude IMPROVE-IT (addition d'ézétimibe à une statine) s'ajuste précisément sur la droite de régression déduite de la méta-analyse des études d'intervention avec les statines. La méta-analyse « Cholesterol Treatment Trialists » (CTT) (170.000 participants de 26 études d'intervention avec les statines) démontre que *chaque abaissement de 40 mg/dl résulte en une réduction d'environ 20% de l'incidence des événements cardiovasculaires à 4-5 ans* (Infarctus du myocarde, mortalité cardiaque, AVC). L'addition d'ézétimibe chez des patients dont le taux de LDL-C était déjà considérablement abaissé (70 mg/dL) par la statine a permis une baisse supplémentaire de 16 mg (soit les 20% d'effet hypocholestérolémiant de l'ézétimibe). Selon la courbe CTT, cette baisse de 16 mg/dl devrait s'accompagner théoriquement d'une baisse de 8%. L'étude IMPROVE-IT démontra la cohérence avec cette prédiction puisque la réduction observée des événements était de 6,4% en analyse « intention-to-treat » (on considère tous les patients même s'ils ont abandonné le traitement) et de 7,8% en analyse « On-treatment » (on considère seulement ceux qui ont suivi le traitement jusqu'au bout). Le point de l'étude SHARP chez l'insuffisant rénal est également repris (ici simvastatine 20 + ezétimibe 10 versus placebo).



valeurs de LDL-C largement en dessous de 70 mg/dl. Enfin, elle réaffirmait « l'hypothèse du LDL-C », selon laquelle réduire le LDL-C est efficace pour diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires, quel que soit le moyen (statine ou non statine, à condition d'être sûr quant à la sécurité et la tolérance).

EXEMPLE PRATIQUE

Pour apporter un éclairage pratique aux possibilités qu'offrent les combinaisons fixes ATOZET®, la figure 4 analyse le cas clinique d'un patient de 59 ans ayant souffert d'un infarctus du myocarde, voici trois ans. Le risque de mortalité cardiovasculaire est estimé à 15% et le risque de morbi/mortalité cardiovasculaire à 45%

(= 3 x le risque de mortalité). Les taux de cholestérol LDL (LDL-C) ainsi que le bénéfice apporté par différentes interventions (traitement classique par simvastatine 40 mg versus ATOZET® 10/40 contenant 10 mg d'ézétimibe et 40 mg d'atorvastatine) sont montrés dans le tableau de la figure 4.

Le bénéfice cardiovasculaire que l'on peut espérer d'un traitement hypolipémiant dépend essentiellement de l'amplitude de réduction du taux de LDL-C (elle-même dépendante du taux initial et de la puissance à réduire le LDL-C) mais aussi du risque cardiovasculaire initial (Risque Absolu ; RA) du patient (4). En pratique, on peut retenir que chaque diminution de 40 mg/dl du LDL-C par une statine est associée à une diminution relative du risque d'à peu près 20% (Réduction du Risque Relatif ; RRR) des événements coronariens, vasculaires cérébraux, et mortels

Figure 4. Cas pratique

Plus le risque cardiovasculaire (CV) d'un patient est élevé, plus il y a intérêt à réduire intensément le LDL-C. Pour notre patient, on peut calculer les effets cliniques d'un traitement classique (par exemple simvastatine 20 mg qui réduit le LDL-C de 35%) ou d'un traitement plus intensif (par exemple atorvastatine 40/ézétimibe 10 qui le réduit de 60%)

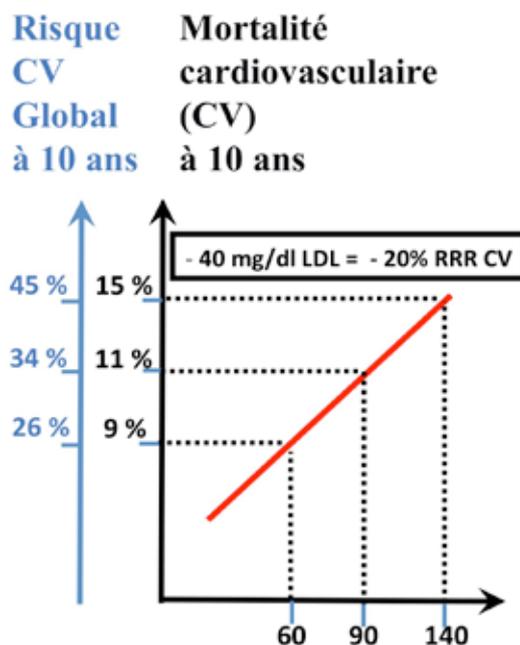
1. Une réduction du LDL-C de 139 à 92 mg/dL (-35% réduction), soit une réduction de 47 mg/dL
 - réduit les événements CV de manière relative de 24% [RRR calculé par une simple règle de trois à partir de la relation du CTT -20% de risque pour -40 mg/dL de LDL-C],
 - réduit donc le risque absolu (RA) de mortalité CV de 15% à 11% [= 15% x (1 - RRR)],
 - réduit le risque absolu CV global, fatal et non fatal de 45% à 34% [ce risque est calculé en multipliant le risque de mortalité SCORE par 3 pour un homme (4 pour une femme)]

À partir de ces chiffres on peut estimer le « NNT » (Number Need to Treat) à 9, c'est-à-dire que 9 patients doivent être traités pendant 10 ans pour éviter la survenue d'un événement cardiovasculaire mortel ou non mortel.

2. Une réduction plus importante du LDL-C en dessous de la cible de 70 mg/dL, par exemple jusque 56 mg/dL (-60% réduction), soit une réduction de 83 mg/dL,
 - réduit de manière relative les événements CV de 42%,
 - réduit le risque absolu (RA) de mortalité CV de 15 à 9%,
 - réduit le risque absolu CV global, fatal et non fatal de 45 à 26%.

Le NNT est ici de 5 patients. On voit aussi que ne pas atteindre la cible de 70 mg/dl (mais rester à 92 mg/dL de LDL-C) chez une centaine de patients aurait pour conséquence la survenue d'événements CV (mortalité cardiaque, infarctus, accident vasculaire cérébral, ...) chez 8 (34 - 26) patients dont 2 (11 - 9) en décéderont.

	Départ	R/ -35% LDL-C	R/ -60% LDL-C
Cholestérol total	219	171	133
Cholestérol HDL	39	41	42
Triglycérides	203	189	177
Cholestérol LDL	139	92	56
Réduction LDL (mg/dL)		47	83
RRR CV associée		-24%	-42%
RA mortalité CV en 10 ans	15%	11%	9%
RA CV global sur 10 ans	45%	34%	26%
NNT		9	5



RRR = réduction du risque relatif

RA = risque absolu

CV = cardiovasculaire

NNT (Number need to treat) = nombre de patients qu'il faut traiter pour gagner un événement

cardiaques (Figure 3) (21). Cette relation est constante quels que soient l'âge, le sexe et les autres facteurs de risque, quel que soit le taux de base de LDL-C et quelle que soit l'histoire cardiovasculaire (prévention primaire, prévention secondaire en post-aigu ou en chronique). Elle peut être utilisée pour estimer comment le risque absolu se réduit sous l'effet du traitement : cette réduction sera d'autant plus grande que le risque absolu initial (RA) et la réduction du risque relatif (RRR) associée à la réduction du taux de LDL sont grands. **Ainsi, donc plus le risque CV de départ est élevé, plus il y a intérêt à ce que la réduction du LDL-C soit importante.**

En comparant dans notre cas les deux régimes thérapeutiques, (traitement classique *versus* traitement intensif par l'ATOZET® 10/40), **il apparaît clairement qu'intensifier le traitement permettra de gagner des vies et de leur faire gagner en qualité de vie** (Figure 4).

Les implications cliniques vont bien au-delà de ce cas particulier et peuvent s'extrapoler à tous les cas dont le risque est très élevé (Tableau 5) même en prévention primaire (22). Parmi ceux-ci, soulignons les patients diabétiques, particulièrement s'il y a déjà eu des complications cardiovasculaires ou s'il y a d'autres facteurs de risque (ou d'autres complications du diabète tels que la micro-albuminurie). Ces patients sont extrêmement vulnérables et méritent une vigilance accrue, tant leur risque est très élevé. L'exemple de la manière dont on peut estimer le risque cardiovasculaire d'une patiente diabétique est illustré dans la Figure 5. Cette patiente présente le même risque cardiovasculaire et le même taux de LDL-C, si bien que l'on peut appliquer exactement le même raisonnement que le cas de la figure 4 pour estimer le bénéfice d'un traitement tel qu'ATOZET®.

INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT ALIGNÉES SUR LES GUIDELINES

D'un point de vue pratique, il faut aussi se réjouir que les conditions de remboursement de l'INAMI pour ce produit (Tableau 6) sont parfaitement alignées avec les dernières recommandations européennes et belges (2, 3).

Jusqu'à présent, l'autorisation d'un remboursement pour une statine ou pour l'ézétimibe (EZETROL®) s'arrêtait à des taux bien trop élevés par rapport aux cibles recommandées par les guidelines européens. Par exemple, la prescription d'EZETROL® n'était pas remboursée si le taux de LDL-C était inférieur à 115 mg/dl en prévention primaire et inférieur à 100 mg/dL quand le risque est très élevé (maladie cardiovasculaire avérée ou diabète) alors que les recommandations conseillaient un taux inférieur à 100 mg/dL et à 70 mg/dL respectivement dans ces situations.

Pour l'ATOZET®, les valeurs seuils au-dessus desquelles un remboursement est possible sont bien ajustées aux nouvelles recommandations, permettant ainsi d'intensifier le traitement pour atteindre les cibles prescrites (Tableau 6). Ainsi, on peut maintenant prescrire ce traitement plus intensif chez les patients à très haut risque dont le taux de LDL-C reste au-dessus de 70 mg/dL. Ces patients incluent ceux qui sont en prévention secondaire, qui ont un diabète ou une insuffisance rénale, une hypercholestérolémie familiale, et ceux qui en prévention primaire ont un risque de mortalité « très élevé » (défini par un SCORE ≥ 10%) (Tableau 6). Chez les autres patients en prévention primaire, dont le risque de mortalité est dit « élevé » (défini par un SCORE entre 5 et 10%), le traitement intensif peut être maintenant remboursé si le taux de LDL-C reste au-dessus de 100 mg/dL (Tableau 6).

Tableau 5. Quelques situations où le risque cardiovasculaire est très élevé, par ordre de priorité.

SITUATIONS	REMARQUES ET CONDITIONS SPÉCIFIQUES
Patients diabétiques en prévention secondaire	Ces patients diabétiques avec une histoire cardiovasculaire* ont un risque cardiovasculaire extrêmement élevé (>50% à 10 ans)
Prévention secondaire chez les patients non diabétiques	Histoire personnelle cardiovasculaire*
Patients diabétiques de type II en prévention primaire	Si âge > 40 ans avec - Au moins un autre facteur de risque (tabagisme, HTA, sexe masculin, antécédent familial, HDL-C bas ...) - Ou présence d'une micro-albuminurie
Prévention primaire chez patients non diabétiques	Si âge > 58 ans (homme), > 68 ans (femme) avec : - Au moins deux facteurs de risque (tabagisme, hypercholestérolémie, HTA, antécédent familial, HDL-C bas). Ici il faut vérifier que le risque cardiovasculaire SCORE est supérieur ou égal à 10% !
Patients avec une hypercholestérolémie familiale (FH)	Spécialement si le traitement débute tard dans la vie et si l'HF est associée à d'autres facteurs de risque.

Histoire personnelle cardiovasculaire = histoire d'infarctus du myocarde, de syndrome coronaire aigu, de revascularisation (chirurgicale ou dilatation percutanée, coronarienne ou non), d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'artérite périphérique ou maladie artérielle (non symptomatique) documentée par des explorations invasives ou non (coronarographie, scintigraphie, échocardiographie de stress, présence de plaque(s) sténosante(s) à l'échographie)*

Figure 5. Exemple de l'estimation du risque chez une patiente diabétique (type II) de 55 ans avec quelques autres facteurs de risque. Même si le diabète conditionne d'emblée un « risque très élevé », il peut être intéressant, en pratique, de mieux préciser la valeur de ce risque. Cela peut se faire en utilisant l'outil SCORE avec les paramètres sexe, âge, tabagisme, cholestérol (mg/dL), tension artérielle systolique (mm Hg) et en multipliant ce risque de mortalité CV à 10 ans par 5 chez les femmes diabétiques et par 3 chez les hommes diabétiques. Ici les coefficients multiplicateurs sont indiqués uniquement pour la femme. Se reporter à une publication précédente pour ceux de l'homme (Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4). Cette patiente présente le même risque cardiovasculaire et le même taux de LDL-C, si bien que l'on peut appliquer exactement le même raisonnement que le cas de la figure 4 pour estimer le bénéfice d'un traitement tel qu'ATOZET®.

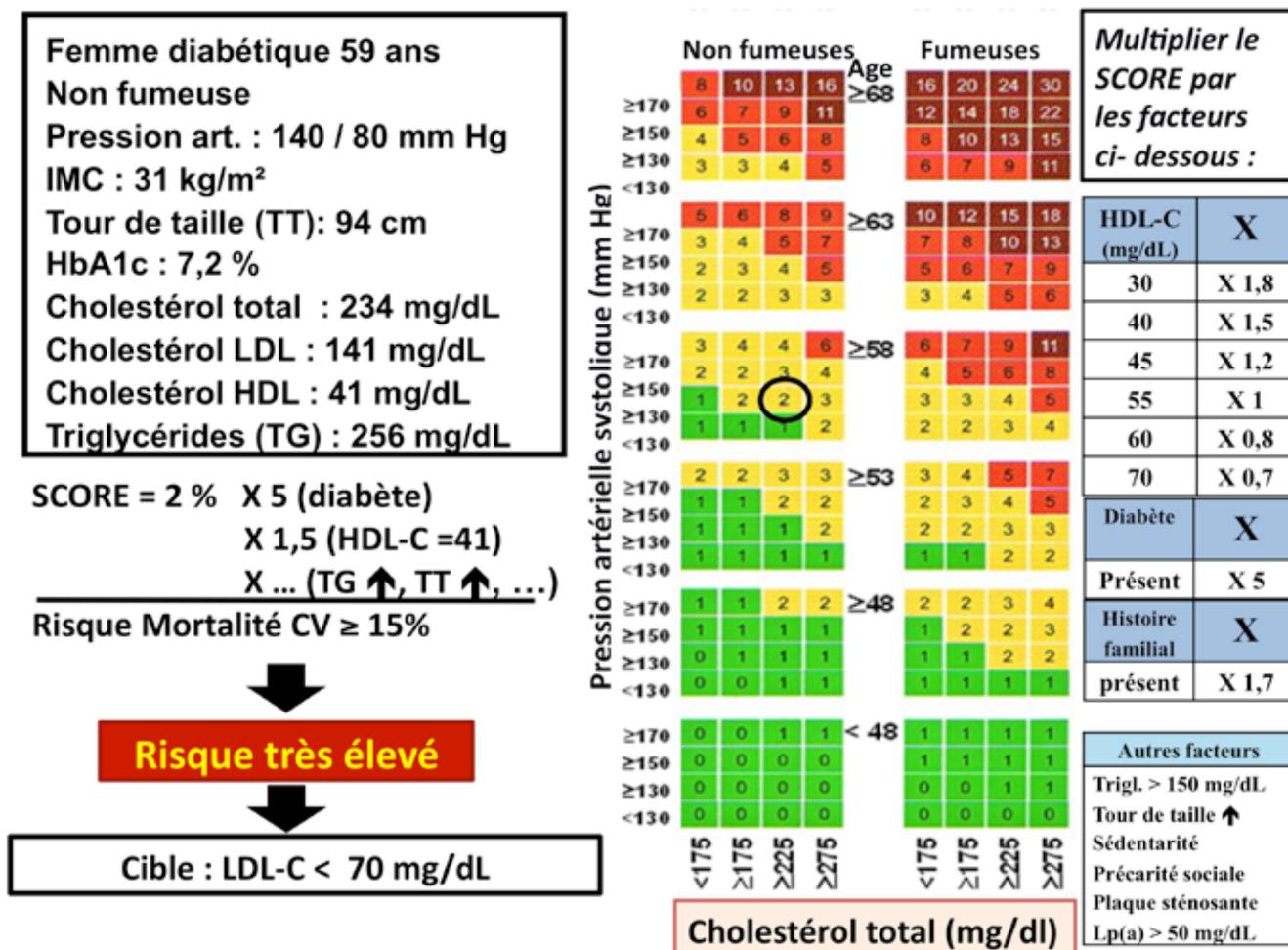


Tableau 6. Conditions de remboursement de l'ATOZET® (à partir de Janvier 2016)

REMBOURSEMENT EN CATÉGORIE B (EN GÉNÉRAL)

- Après monothérapie par statine (au moins 3 mois, à la dose la plus efficace et la mieux tolérée) SI
 - Le taux de LDL-C reste
 - > 100 mg/dL chez un patient qui a
 - un SCORE* entre 5% & 10% (prévention primaire).
 - > 70 mg/dL chez un patient qui a
 - une histoire personnelle de maladie cardiovasculaire
 - Ou un diabète
 - Ou une insuffisance rénale modérée **
 - OU un SCORE* ≥10% en prévention primaire
- Après bi-thérapie avec une combinaison fixe (INEGY®) ou une association statine/ ézétimibe l'EZETROL® pour laquelle a déjà été obtenu une autorisation de remboursement

REMBOURSEMENT EN CATÉGORIE A (HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE)

- Après monothérapie par statine (au moins 3 mois, à la dose la plus efficace et la mieux tolérée) SI le taux de LDL-C reste > 70 mg/dL

* Le SCORE pris en compte est celui des recommandations 2011 ESC/EAS guidelines

** L'insuffisance rénale modérée est définie par une filtration glomérulaire (FGR ou MDRD) entre 30 et 60 ml/min/1,73m²

Les conditions de remboursement de ATOZET® facilitent aussi la possibilité de substituer les autres combinaisons fixes (INEGY®) ou séparées (statine plus EZETROL®) pour lesquelles un remboursement a déjà été obtenu. Ce qui devrait améliorer l'adhérence pour le traitement.

QUELQUES PRÉCAUTIONS HABITUELLES

Comme tout autre traitement contenant une statine, les précautions d'usage sont de surveiller les enzymes hépatiques avant le début du traitement et au cours du traitement (1 X par an). Si une augmentation des valeurs des enzymes hépatiques persiste pendant une période prolongée à un niveau 3 fois supérieur aux valeurs normales, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement est recommandé. Les douleurs, sensibilités, crampes et faiblesses musculaires restent un sujet de grande polémique en ce moment bien que très probablement surévaluées, de même que l'effet des statines sur la tolérance glucidique.

Il faut rester vigilant à propos des interactions médicamenteuses tels qu'avec la ciclosporine, les inhibiteurs des protéases du VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, darunavir ou fosamprenavir) et antiviraux de l'hépatite C et B (télaprévir, bocéprévir). Prudence aussi avec les médicaments contenant de la colchicine; certains antimycotiques (itraconazolen, kétoconazole ou voriconazole), certains fibrates (surtout le gemfibrozil - non commercialisé en Belgique); et certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine, rifampicine ou acide fusidique). Des interactions ont aussi été signalées avec le diltiazem, la digoxine ou l'amlodipine. Rappelons aussi que le jus de pamplemousse contient un ou plusieurs composants qui modifient le métabolisme de l'atorvastatine mais seulement à plus d'un litre par jour. Un verre de 250 ml par jour n'occasionnera aucun problème.

CONCLUSIONS

Les combinaisons fixes ATOZET® offrent de nombreux avantages (Tableau 2) pour notre pratique en prévention cardiovasculaire, par leur efficacité pour réduire le taux de LDL-C, par les bénéfices prouvés de ses deux principes actifs sur la morbi/mortalité cardiovasculaire, par la facilité de prise qui garantira une meilleure adhérence et par les conditions de remboursement en ligne avec les recommandations en prévention cardiovasculaire.

En pratique, elles seront surtout indiquées pour les patients à risque très élevé dont le taux de cholestérol LDL reste insuffisamment contrôlé par un traitement bien conduit avec une statine en monothérapie: les patients en prévention cardiovasculaire secondaire, les patients diabétiques et aussi les patients en prévention primaire lorsque le SCORE est supérieur à 10%.

L'ATOZET® sera également bien indiqué chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale (23) pour qui il est souvent difficile d'obtenir un taux de cholestérol LDL en dessous de la cible.

Chez certains patients qui tolèrent moins bien les statines, la prescription de l'ATOZET® 10/10 permettra d'obtenir la même réduction du cholestérol LDL qu'avec une dose élevée de statine (atorvastatine 80, simvastatine 80 mg, rosuvastatine 40 mg) tout en garantissant une meilleure tolérance.

RÉFÉRENCES

- 1 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, *et al*; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015. pii: 2047487315569401.
- 2 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al*. : ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
- 3 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012; 131(4): 157-165.
- 4 Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131(4):1 66-176.
- 5 Descamps OS, De Sutter J, Guillaume M, Missault L. Where does the interplay between cholesterol absorption and synthesis in the context of statin and/or ezetimibe treatment stand today? *Atherosclerosis* 2011; 217(2):308-21.

RÉFÉRENCES

- Ballantyne CM, Hourli J, Notarbartolo A, *et al.* Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003; 107(19): 2409-15.
- Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1489-94.
- Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1495-501.
- Bays HE, Averna M, Majul C, Muller-Wieland D, De Pellegrin A, Giezek H, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2013; 112(12): 1885-95.
- Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, *et al.* Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2015 Jun; 240(2):482-9.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.*; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364):1149-58.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, *et al.*; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435): 685-96.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, *et al.*; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.*; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, *et al.*; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-35.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387-97.
- Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, Rietzschel ER, Van Gaal L, Langlois M; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézétimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belges d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133(10): 692-701.
- Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézétimibe et statine en prévention cardiovasculaire *Journal de Cardiologie* 2015 ; 27(1):15-19.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C *et al.* Cholesterol Treatment Trialists. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366, 1267-1278.
- Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ; 376, 1670-1681.
- Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105, 69-76.
- Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132(7): 1-4.
- Descamps OS. Hypercholestérolémie Familiale. *Journal de Cardiologie* 2015 ; 27 (3) :145-150.

AFFILIATIONS

Centres Hospitaliers Jolimont, Département de Médecine Interne et Centre de Recherche Médicale de Jolimont ;
Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
olivierdescamps@hotmail.com

Correspondance

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Hôpital de Jolimont
Département de Médecine Interne et Centre de Recherche Médicale de Jolimont
Rue Ferrer 159
B-7100 Haîne Saint-Paul
olivierdescamps@hotmail.com

CHOC INAPPROPRIÉS DÉLIVRÉS PAR UN DÉFIBRILLATEUR IMPLANTABLE

N. Feller, J.-B. Le Polain de Waroux, S. Marchandise, C. Barbraud, Ch. Scavée (1)

Nous présentons l'histoire de deux patients ayant reçu des chocs inappropriés délivrés par un défibrillateur automatique implantable. Les causes de dysfonctionnement du système étaient une tachycardie supraventriculaire rapide chez l'un, et une rupture de sonde chez l'autre. Avec le nombre croissant de DAI implantables sur le marché, cette problématique des chocs inappropriés s'est amplifiée ces dernières années et devient un sujet de plus en plus préoccupant. Les chocs inappropriés sont directement responsables d'angoisses et de stress chez le patient, mais s'accompagnent également d'un sur-risque en termes de morbi-mortalité. Dans le cas des fractures de sondes, le problème peut être détecté lors des contrôles de l'appareil, et ce avant la survenue de chocs inappropriés. Généralement, il faut remplacer la sonde défectueuse.

Que savons-nous à ce propos ?

Les défibrillateurs automatiques sont implantés dans le but de prévenir les morts subites par tachyarythmies ventriculaires chez les patients à risque. Malheureusement, des chocs électriques sont parfois délivrés à tort, avec pour conséquence, une qualité de vie altérée et une mortalité accrue.

Que nous apporte cet article ?

Nous illustrons la problématique des chocs électriques inappropriés par 2 cas cliniques. Nous rappelons ensuite la prise en charge nécessaire dans ces situations. Nous expliquons enfin différentes méthodes actuelles pour prévenir ces chocs inappropriés.

Inappropriate shocks delivered by implantable cardioverter-defibrillators

We report two cases of patients receiving inappropriate shocks delivered by an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). The device malfunction was related to rapid atrial tachycardia in one patient and defibrillation lead defect in the other. With the expansion of ICD implantation, this inappropriate shock problem has increased gradually over the past years and has thus become a noticeable concern today. Inappropriate shocks usually cause psychological distress in the patient and are associated with increased mortality and morbidity. Furthermore, the majority of lead defects may be detected on ICD control before inappropriate shocks occur. Lead defect problems can hardly ever be resolved conservatively, usually requiring an invasive approach.

What is already known about the topic?

Implantable cardioverter-defibrillators are indicated in order to prevent sudden cardiac death by ventricular tachyarrhythmia in at-risk patients. However, electric shocks are at times inappropriately delivered, leading to an altered quality of life and increased mortality.

What does this article bring up for us?

Two clinical cases illustrate the problem of inappropriate shocks. In addition, we remind the procedure aimed to manage these situations and then explain various methods used to prevent their occurrence.

KEY WORDS

Sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillators, inappropriate shocks

INTRODUCTION

Les défibrillateurs automatiques implantables (DAI) sont des implants utilisés dans le but de prévenir et traiter les morts subites cardiaques (MSC) par l'administration de chocs de hauts voltages et/ou stimulations ventriculaires rapides (*overdrive*).

Les MSC sont dans la majorité des cas secondaires à des arythmies ventriculaires malignes: tachycardie ventriculaire (TV) et fibrillation ventriculaire (FV). Les premières applications cliniques des DAI remontent au début des années 1980 (AID, Intec Systems, Inc.) (1). Les appareils sont également dotés d'un pouvoir de stimulation cardiaque au même titre qu'un *pacemaker* simple ou double chambre. Parfois ils ont la capacité de resynchronisation cardiaque (CRT).

Les boîtiers étaient initialement indiqués en « prévention secondaire », à savoir chez des patients ayant survécu à un épisode de MSC. Depuis lors, les indications se sont élargies aux patients « à risque de MSC » (prévention primaire). Ces patients sont généralement porteurs d'une cardiopathie (ischémique ou non), avec un risque de MSC supposé élevé parce qu'ils réunissent certains facteurs aggravants leur pronostic rythmique comme une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire $\leq 35\%$, classe fonctionnelle NYHA II-IV) (2).

D'un point de vue technique, le dispositif est composé d'un boîtier renfermant une batterie, de nombreux composants électroniques parfois complexes permettant entre-autre d'analyser le rythme cardiaque et de le traiter si nécessaire. L'appareil est relié au cœur par les électrodes, avec au minimum une sonde de défibrillation située dans le ventricule droit. Les sondes sont la plupart du temps introduites dans les chambres cardiaques par ponction veineuse (système veineux sous-clavier et veine céphalique). Depuis peu, l'industrie a mis sur le marché des modèles complètement sous-cutanés.

Les appareils sont fiables mais toutefois sujets à différents problèmes techniques dont les conséquences peuvent être sévères. Des problèmes au niveau du boîtier, et/ou des sondes peuvent surgir : déplacement de sonde, fracture de sonde, ou d'un connecteur par exemple. Des troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire p.ex.) peuvent être considérés à tort comme des arythmies ventriculaires et donner lieu à des thérapies inappropriées. Ces complications sont illustrées par les deux cas cliniques qui suivent.

CAS CLINIQUE N°1

Le premier cas est celui d'un homme âgé de 62 ans. Il est porteur d'un DAI suite à un arrêt cardiaque ressuscité avec succès en décembre de l'année 2013. Le patient souffre alors d'une cardiopathie ischémique avec altération de la fonction ventriculaire gauche. Il est par ailleurs soigné

pour une fibrillation auriculaire (FA) persistante. Depuis son implantation et jusqu'à l'histoire actuelle, le patient est asymptomatique et n'a jamais reçu de choc délivré par son appareil. L'histoire clinique récente débute alors qu'il patiente dans la file pour embarquer à bord d'un avion. Sans aucune raison apparente, il ressent brutalement trois chocs successifs et très violents dans la poitrine. Ces chocs sont délivrés par son DAI. Il n'a ressenti aucune douleur thoracique, palpitation ou malaise au préalable. Le patient est resté conscient et a pu se présenter par ses propres moyens à l'hôpital. À son admission dans le service des urgences, le patient est orienté et stable sur le plan hémodynamique (tension artérielle de 130/90 mmHg et fréquence cardiaque de 120/min). Le reste de l'examen clinique est sans particularité. L'anamnèse permet de préciser que le patient n'a rien fait de particulier les jours précédents. Il était totalement asymptomatique. L'électrocardiogramme objective une fibrillation auriculaire à 85/min. La biologie est sans particularité. À l'interrogation du DAI, on remarque de suite que l'impédance de la sonde ventriculaire est anormalement élevée (>3000 Ohms, normes variables d'une marque à l'autre, mais généralement < 2000 Ohms). Ceci amène à suspecter une fracture de la sonde ventriculaire. L'interrogation des mémoires de l'appareil révèle que le DAI a enregistré plusieurs heures avant l'incident plus de 500 épisodes d'arythmies, interprétés par le DAI comme des arythmies ventriculaires. En réalité, il s'agit de « bruits » générés par la fracture de sonde, imitant parfaitement l'aspect électrique de FV. (Figure 1). La majorité de ces artefacts n'étaient heureusement pas assez soutenus que

Figure 1. Rapport d'interrogation du défibrillateur.

En abscisse, est représenté le temps en secondes. Le temps « 0 » correspond à la détection d'arythmie. En ordonnée, est représentée la fréquence cardiaque en intervalle R-R en msec. On observe de très grandes et brutales variations de l'espace R-R 'rentrant' par intermittence dans la zone de détection de TV (R-R < 330 msec, ligne horizontale supérieure) et de FV (R-R < 270 msec, ligne horizontale inférieure), entraînant l'administration de 4 chocs électriques de 35,4 Joules. On observe également que malgré les chocs, l'activité électrique reste très désordonnée.

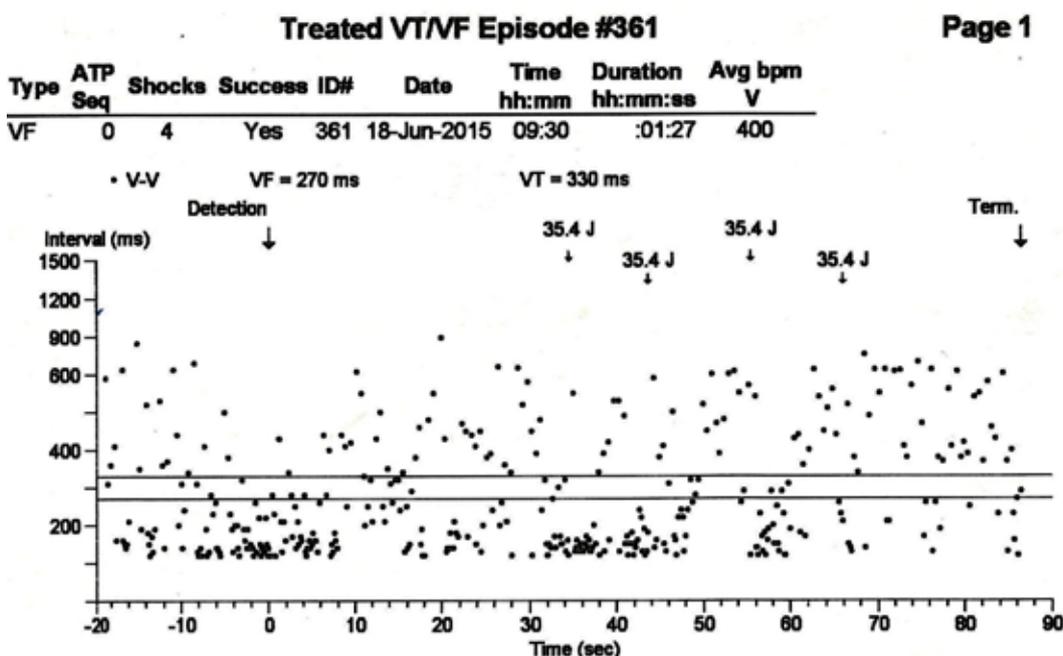
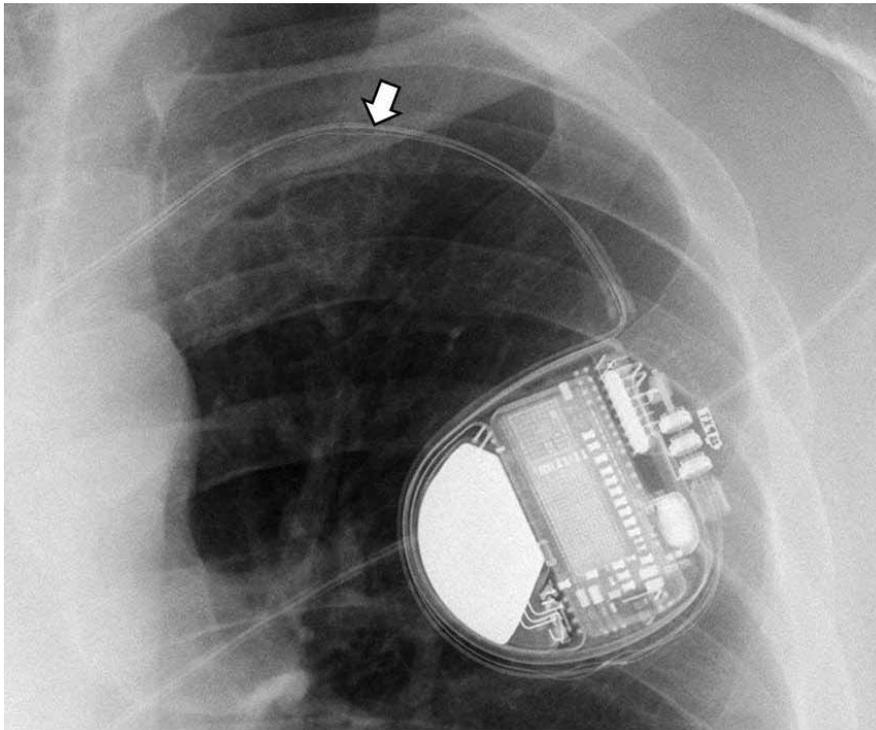


Figure 2. Radiographie de face du thorax

Image focalisée sur la région sous-claviculaire gauche. Présence d'une désolidarisation des composants de la sonde de défibrillateur au niveau du défilé costo-sous-claviculaire.



pour engendrer des thérapies par le DAI. Toutefois, une séquence d'artéfacts plus prolongée a entraîné l'activation du DAI comme pour une réelle FV et la délivrance des chocs électriques, au nombre de quatre au total (trois réellement ressentis par le patient). Une radiographie du thorax permet de confirmer la fracture de sonde située sur son trajet au niveau du défilé thoracique gauche (entre la clavicule et la première cote). (Figure 2). Il s'agit d'une localisation classique de fracture de sonde, rencontrée lorsque la sonde est soumise à des conflits répétés contre la clavicule. Le boîtier lui-même est quant à lui indemne de tout dysfonctionnement. Il est désactivé en salle d'urgence afin d'éviter de nouveaux chocs inutiles. Le patient est hospitalisé en cardiologie sous monitoring ECG. La sonde défectueuse est extraite le même jour et est remplacée par une nouvelle sonde ventriculaire. L'intervention se déroule sans complication. Le défibrillateur est réactivé. Le contrôle de l'ensemble du système est normal et le patient peut quitter l'hôpital au lendemain de son admission, à nouveau protégé par son défibrillateur.

CAS CLINIQUE N°2

Le deuxième cas est celui d'un homme âgé de 52 ans, présentant une cardiopathie dilatée d'origine ischémique avec altération marquée de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection évaluée à 27 %). Le patient est considéré comme stable (classe fonctionnelle NYHA II). Compte tenu de ce contexte, il a été implanté d'un DAI en prévention primaire en 08/2014. Il s'agit un

système avec une seule sonde ventriculaire droite. Le patient contacte son cardiologue après avoir ressenti un choc électrique, alors qu'il prenait sa douche. Le patient est reçu rapidement en consultation. À l'admission, il est asymptomatique. À l'anamnèse, le patient signale que le choc a été précédé d'un malaise lipothymique sans perte de connaissance. Quelques jours auparavant, le traitement par bêtabloquant a été suspendu en consultation de cardiologie en raison d'hypotensions artérielles symptomatiques. L'électrocardiogramme réalisé montre un rythme sinusal à 80/min. À l'interrogation du défibrillateur, on observe de nombreux épisodes de tachycardie sur le canal ventriculaire aux alentours de 160/min avec une accélération brutale à 182/min, interprété comme de la tachycardie ventriculaire sur base de la fréquence cardiaque (>180/min) et le début brutal (Figure 3). Les condensateurs du défibrillateur sont activés et administrent un choc électrique de haute énergie (Figure 4). Comme il s'agit d'un appareil monocaméral (sonde ventriculaire), l'absence de sonde atriale, rend difficile la discrimination entre arythmie supraventriculaire et ventriculaire. Par la suite, le patient est hospitalisé pour surveillance ECG. On observera dans les heures qui suivent de la tachycardie supraventriculaire sous forme de tachycardies atriales paroxystiques. Le bêtabloquant est réintroduit et permet un contrôle du rythme.

Figure 3. Rapport d'interrogation du défibrillateur

Enregistrement dans la mémoire du système de nombreux épisodes de rythmes ventriculaires rapides (± 160 /min), non soutenus et donc non traités par le boîtier. Le dernier épisode du 22 juin 2015 à 12h53 était soutenu et a été traité par 1 choc électrique de 41 Joules.

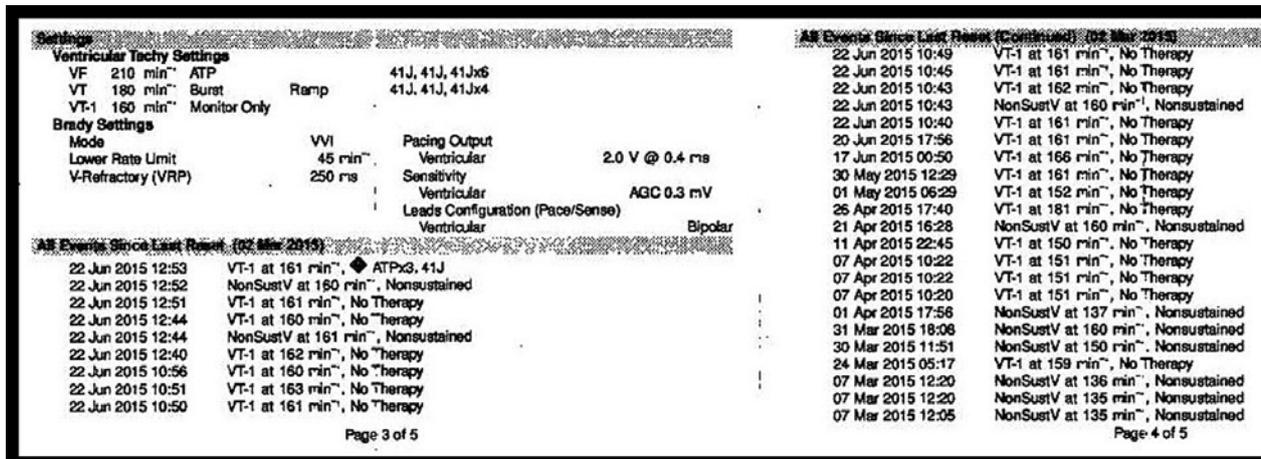
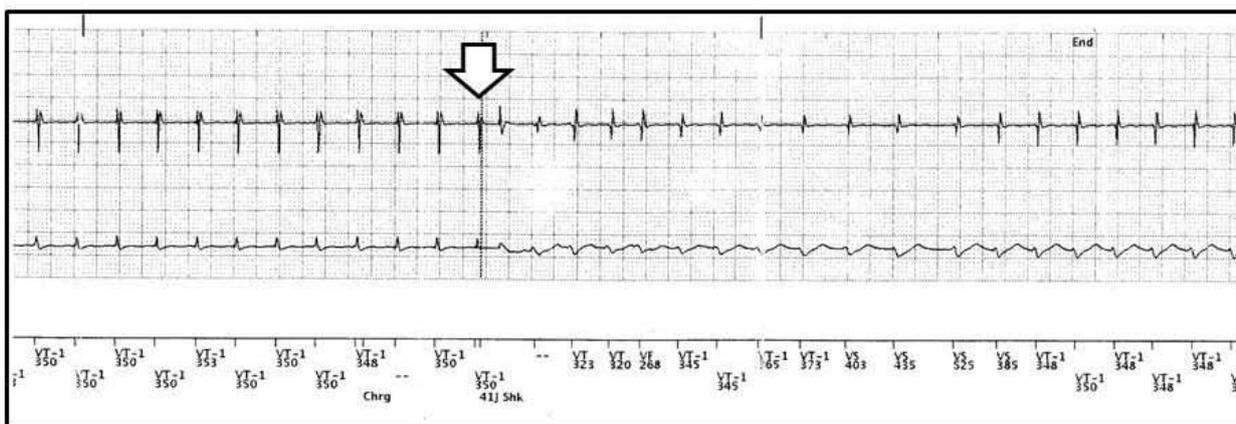


Figure 4. Électrogramme endocavitaire

Tracé correspondant au signal électrique tel qu'il est vu par le boîtier au moment d'un épisode de tachycardie. En bas, les intervalles R-R sont mesurés par le défibrillateur à 350 msec, soit 171/min et reconnu comme une TV. Un choc électrique est délivré (cfr flèche).



DISCUSSION

Les deux cas sont illustratifs de complications redoutées des porteurs de DAI : les chocs inappropriés. Par définition, un choc est inapproprié lorsqu'il est délivré pour des événements qui ne sont pas des arythmies ventriculaires (TV, FV). La tachycardie atriale et la fracture de sonde font donc partie de ces circonstances. La survenue de chocs inappropriés n'est pas rare : 13% selon l'étude MADIT II, 17% selon l'étude SCD-HeFT. Les causes les plus fréquentes de chocs inappropriés sont par ordre décroissant la fibrillation auriculaire (44%), d'autres tachycardies supraventriculaires dans 36% des cas (tachycardie atriale, tachycardie sinusale, tachycardies par ré-entrée), la fracture de sonde, la sur-détection de l'onde T et la détection d'ondes électromagnétiques extérieures (20%) (3-4).

LA FRACTURE DE SONDE

La fracture de sonde est la complication technique la plus fréquente des implants. Le taux d'événements pouvait pour certaines sondes anciennes atteindre 15% à 5 ans, voire 40% après 8 ans. Les sondes de ≥ 10 ans peuvent présenter un risque annuel de rupture de $\pm 20\%$ /an. Sachant le nombre de sondes en service, ce risque est donc important à prendre en considération (5). Cette complication est inhérente à la conception des sondes et à leur design. Le matériau utilisé peut jouer un rôle. Les sondes en polyuréthane présentent des risques plus importants de rupture de l'isolant. Les sondes en silicone présentent également un risque. En dehors des problèmes d'isolant, la recherche de miniaturisation des composants est pointée du doigt. La réduction du calibre des sondes a permis de minimiser les complications liées à leur

insertion mais a majoré les risques de dysfonctionnement, tout simplement par un manque de robustesse (6).

Une cassure peut toucher toutes les sondes (tous les calibres, toutes les marques confondues), même celles réputées plus solides et fiables. Si ce risque est bien connu du monde médical, en l'absence de registre prospectif, son incidence reste mal connue. On estime toutefois le taux à 0,58 %/an pour les sondes les plus récentes. Certains modèles ont malheureusement connu des dysfonctions plus fréquentes (2-3 %/an) et ont fait l'objet de rappels (Sprint Fidelis, Medtronic ; Riata, St. Jude Medical). La gestion de ces sondes peut alors poser problème. En 2010, on estimait le nombre de Riata implantées à travers le monde à 227.000 unités. Toutes ne se briseront pas mais la situation impose aux cardiologues d'être particulièrement vigilants et de renforcer les contrôles (7-9).

La solidité des sondes est particulièrement préoccupante lors de l'implantation chez des enfants. On estime que les risques de fracture de sondes sont de l'ordre de 14-21 % au sein de cette population (10). Les principales situations associées à ses ruptures de sonde sont reprises dans le tableau.

Tableau. Conditions associées à des risques plus importants de rupture de sonde

Population pédiatrique
Sexe féminin
Activités physiques intenses
Passage de la sonde dans le défilé costo-sous-claviculaire
Implantation du boîtier en sous-pectoral
Implantation du boîtier à droite
Technologie utilisée dans le design de la sonde

Une des causes principales de rupture est le cisaillement de la sonde lorsqu'elle est insérée à travers le ligament costo-claviculaire. Le résultat est une fracture du conducteur. Les autres causes plus rares sont l'oxydation progressive des métaux utilisés ou la formation de calcaires qui finissent par « attaquer » l'isolant.

Généralement, une fracture soudaine de sonde s'accompagne immédiatement de lourdes conséquences comme les chocs inappropriés délivrés par le DAI, ou l'impossibilité de stimuler le cœur (asystolie, syncopes). Des fractures de sondes sont parfois découvertes de façon fortuite (70% des cas) lors d'une analyse de l'appareil en consultation. Il s'agit en général de « micro-fractures » qui ne bouleversent pas le fonctionnement de l'appareil,

mais qui au fil du temps finiront inexorablement vers une rupture plus conséquente. Le DAI peut en cas de fortes variations des impédances de sondes émettre un bruit audible par le patient. Ce dernier est alors averti d'un problème inhérent à son DAI et peut consulter son cardiologue dans les plus brefs délais.

CONSÉQUENCES DES CHOC INAPPROPRIÉS

Les patients qui reçoivent un choc, qu'il soit approprié, ou non ont un pronostic péjoré. Lorsque le choc est approprié, le pronostic est déterminé par la maladie sous-jacente, et le risque de décès est majoré de 2 à 10 fois (11-13). Dans ce cas, le choc peut être une conséquence de la progression de la maladie, et non sa cause. Lors de chocs inappropriés, on observe d'abord un impact négatif sur la qualité de vie du patient. Ils génèrent un stress et une angoisse importante. Ils ont également un impact sur la mortalité. Dans l'étude SCD-HeFT, la mortalité globale double après choc inapproprié, et dans l'étude MADIT II, le risque est multiplié par sept (4).

Lors de chocs appropriés, une élévation légère de la troponine est observée chez environ 43 % des patients. Les taux observés sont similaires à ceux rencontrés lors d'un test de défibrillation (14). On observe une élévation de troponine chez plus de 70 % des patients ayant reçu des chocs inappropriés en particulier chez ceux ayant reçu le plus grand nombre de chocs (± 20). Cette élévation de troponine, qui atteint parfois des taux généralement observés chez des sujets qui présentent une myocardite ou un infarctus, suggère que les chocs peuvent causer des dommages myocardiques (15).

MANAGEMENT DES CHOC INAPPROPRIÉS

La survenue de chocs délivrés par l'appareil doit pousser le patient à consulter immédiatement. L'analyse de l'appareil et des tracés enregistrés (Holter interne) permettra de qualifier les thérapies comme appropriées ou non. Des TV non syncopales peuvent être traitées par le DAI (par *overdrive*) à « bon escient » alors que le patient est toujours conscient. Lors de chocs inadéquats, l'application d'un aimant sur l'appareil suspend immédiatement les thérapies. L'effet perdure tant que l'aimant reste en contact avec le DAI. Lorsque la fracture de sonde est avérée, il faut la remplacer. L'ancienne sonde est soit retirée (après évaluation des risques) ou laissée en place, et une nouvelle sonde est implantée. L'extraction d'une sonde peut se compliquer de perforation, de déchirures cardiaques potentiellement fatales.

PRÉVENTION DES CHOC INAPPROPRIÉS

L'objectif dans la MSC réanimée est de prolonger la vie tout en préservant le bien être du patient. Le DAI doit pouvoir remplir ces deux missions. Si les chocs

inappropriés ternissent la réputation du DAI, les réduire est possible grâce, premièrement, à l'amélioration de la programmation des défibrillateurs. Environ 70 % des fractures de sondes sont détectées par l'analyse du fonctionnement des DAI. Les 30 % autres sont découvertes à l'occasion de chocs inappropriés. La programmation des DAI se fait via des fenêtres de détection des arythmies. Exemple : fenêtre de FV dès 250/min, de TV dès 180/min. En d'autres termes, lorsque la fréquence cardiaque (fréquence ventriculaire, quel que soit son origine) atteint au moins ces valeurs, l'appareil considère ce rythme comme un rythme ventriculaire létal et donc à traiter, soit par choc interne à haute énergie, soit par des stimulations rapides (*overdrive*). Il existe toutefois des algorithmes de discrimination basés d'une part sur la morphologie du signal électrique enregistré et d'autre part sur la régularité ou l'irrégularité de la tachycardie pour tenter de faire la part entre le rythme supra-ventriculaire (à ne pas traiter par le DAI) et le rythme ventriculaire. En optimisant la programmation de ces paramètres, il est déjà possible de réduire le risque de chocs inappropriés. Cette question a été abordée dans l'étude MADIT-RIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy*), qui a comparé trois modes de programmation différents chez 1500 patients (16). La programmation d'une fenêtre de détection à partir de 200/min, et d'une période d'observation avant d'administrer le traitement ont permis une réduction du risque respectivement de 79 % et 76 % par rapport à l'approche conventionnelle (fenêtre de détection plus lente, pas de délai avant de donner la thérapie). Cette réduction de chocs a permis également de réduire la mortalité toute-cause de 55 %. Ceci suggère à nouveau que les chocs inappropriés peuvent augmenter la mortalité. Deuxièmement, les traitements médicamenteux peuvent également réduire le risque de chocs inappropriés. Les bêta-bloquants, le sotalol, l'amiodarone peuvent réduire les risques jusque 78 %. Un des avantages de l'amiodarone est son efficacité sur les arythmies supra et ventriculaires et sa sécurité d'emploi chez les patients présentant des signes d'insuffisance cardiaque (effet neutre sur la mortalité, même lors de fraction d'éjection ventriculaire ≤ 35 %) (17,18). Ensuite, des sociétés ont mis sur le marché des programmes (exemple de Medtronic, Minneapolis : « Lead Integrity Alert » ou LIA) qui détectent les risques de sur-détection de bruits émis par la fracture d'une sonde de défibrillation. Le principe est basé sur l'analyse de l'impédance de la sonde (majoration de > 75 %, réduction de 50 % par rapport à la médiane des 13 jours qui précèdent), des variations brusques et très rapides de la fréquence des QRS (intervalles R-R de < 140 ms), ou la détection d'arythmies pouvant correspondre à des TV non soutenues. Lorsque l'alerte est enclenchée, la détection de fibrillation ventriculaire est retardée et une alerte sonore est émise par le boîtier du défibrillateur toutes les 4 heures. Ce type de programme s'est montré particulièrement performant (19, 20). Enfin, une autre solution vient du « Home Monitoring (HM)» qui assure un suivi clinique et technique de l'appareil. Le HM a été développé depuis le début des années 2000. Ce système

(exemple : Biotronik GmbH & co, Berlin) est branché au domicile du patient et permet l'envoi automatique et journalier d'informations concernant l'intégrité du boîtier, des sondes, tout comme d'éventuelles thérapies administrées. L'expérience montre que le HM permet de détecter plus de 90 % des complications liées à des défauts de l'intégrité des sondes. Moins de 10 % des patients sont symptomatiques au moment de l'alerte, indiquant que la majorité sont inconscients de la menace qui pèse sur eux. La détection précoce des problèmes techniques permet alors de prendre les mesures correctrices qui s'imposent, avant la survenue d'un choc inapproprié (21).

CONCLUSION

Les défibrillateurs automatiques internes sont largement utilisés depuis des années dans la prévention de la mort subite. Ces appareils permettent, via un choc interne ou des stimulations rapides, le traitement immédiat des arythmies ventriculaires létales comme la tachycardie ventriculaire rapide ou la fibrillation ventriculaire. L'efficacité et la fiabilité de ces appareils ne sont plus à démontrer. Toutefois, des thérapies peuvent être délivrées à tort (en dehors du contexte de tachyarythmie ventriculaire) par le système. Ces chocs inappropriés sont le plus souvent secondaires à des tachycardies supraventriculaires, mais font parfois suite à la rupture de la sonde de défibrillation. Ces chocs indésirables ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients, et majorent les risques de mortalité. Plusieurs moyens permettent, sinon d'endiguer, du moins de réduire fortement l'incidence de ces événements indésirables.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lorsqu'un patient porteur d'un défibrillateur automatique interne reçoit un choc électrique, une consultation en cardiologie est toujours indiquée. L'analyse de l'appareil et des tracés enregistrés permettra de qualifier les thérapies comme appropriées ou non. Lors de chocs inadéquats répétés, l'application d'un aimant sur le boîtier du DAI suspend immédiatement les thérapies sans affecter la fonction de pacemaker si celle-ci est nécessaire.

RÉFÉRENCES

1. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, *et al.* Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980;303:322-4.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehv316
3. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, *et al.* Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009–1017.
4. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, *et al.* Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1357-65.
5. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater K, Senges J, Schneider S *et al.* Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007;115:2474–80.
6. Ellis CR, Rottman JN. Increased rate of subacute lead complications with small-caliber implantable cardioverter-defibrillator leads. *Heart Rhythm* 2009;6:619–24.
7. Demirel F, Adiyaman A, Delnoy Per, Smit JJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Mechanical and electrical dysfunction of Riata implantable cardioverter-defibrillator leads. *Europace* 2014 Dec;16(12):1787-94. doi: 10.1093/europace/euu079.
8. Hauser RG, Hayes DL. Increasing hazard of Sprint Fidelis implantable cardioverter-defibrillator lead failure. *Heart Rhythm* 2009;6:605–10.
9. Fazal IA, Shepherd EJ, Tynan M, Plummer CJ, McComb JM. Comparison of Sprint Fidelis and Riata defibrillator lead failure rates. *Int J Cardiol* 2013;168:848–52.
10. Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, *et al.* Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1685–91.
11. Sweeney MO. Point: Implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias increase mortality. *Heart Rhythm* 2012; 9:985–987.
12. Dorian P. Counterpoint: Implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias increase mortality. *Heart Rhythm* 2012; 9:988–991.
13. Swerdlow C, Ellenbogen KA, Klein GJ. Resolving the conflict: Implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias increase mortality. *Heart Rhythm* 2011; 9:1328–1330.
14. Hasdemir C, Shah N, Rao AP, Acosta H, Matsudaira K, Neas BR, *et al.* Analysis of troponin I levels after spontaneous implantable cardioverter defibrillator shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:144–150.
15. Sham'a RA, Nery P, Sadek M, Yng D, Redpath C *et al.* Myocardial injury secondary to ICD shocks, insights from patients with lead fracture ; *PACE* 2014 ; 37 : 237-241.
16. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, *et al.* Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-83.
17. Pacifco A, Hohnloser SH, Williams JH, *et al.* Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1855– 62.
18. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, *et al.* Optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients I. Comparison of betablockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165–71.
19. Swerdlow CD, Gunderson BD, Ousdigian KT, Abeyratne A, Sachanandani H, Ellenbogen KA. Downloadable Software algorithm reduces inappropriate shocks causes by ICA lead fractures. *Circulation* 2010 Oct 12;122(15):1449-55.
20. Ellenbogen K, Gunderson BD, Stromberg KD, Swerdlow CD. Performance of Lead Integrity Alert to Assist in the Clinical Diagnosis of Implantable Cardioverter Defibrillator Lead Failures Analysis of Different Implantable Cardioverter Defibrillator Leads. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1169-1177.
21. Spencker S, Coban N, Koch L *et al* ; Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator patients due to lead failure. *Europace* 2009; 11, 483–488.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint- Luc, Unité de Rythmologie, Service de Cardiologie, B-1200 Bruxelles

Correspondance

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint- LUC
Responsable de l'Unité de Rythmologie
Service de Cardiologie
avenue Hippocrate10
B-1200 Bruxelles
e-mail : christophe.scavee@uclouvain.be

1^{er} anti-Xa direct par voie orale

Le NACO le plus prescrit au monde¹

Prévention des AVC et des embolies systémiques*²



Efficacité et sécurité
également démontrées
dans la vie réelle³

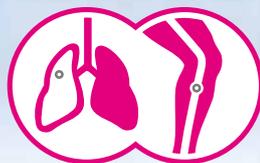
Indications également remboursées :



Traitement
des TVP²



Traitement
des EP²



Prévention
des récurrences sous forme
d'EP et de TVP²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement de la hanche²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement du genou²

* chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT**: Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: Chaque comprimé pelliculé contient: **Xarelto 10 mg**: 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4 du RCP. **Xarelto 15 mg**: 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. **Xarelto 20 mg**: 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE**: comprimé pelliculé (comprimé). **Xarelto 10 mg**: comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. **Xarelto 15 mg**: comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. **Xarelto 20 mg**: comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES**: **Xarelto 10 mg**: prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). **Xarelto 15 et 20 mg**: prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que: insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration**: **Posologie Xarelto 10 mg**: la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg**: **Prévention des AVC et des embolies systémiques**: la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP**: la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. **Posologie jours 1-21**: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); **posologie jour 22 et suivants**: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex.: chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto**: **Xarelto 10 mg**: Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Xarelto 15 mg et 20 mg**: chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques: le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (iINR) est \leq 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences: le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)**: **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg**: il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto**: **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg**: chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux**: **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg**: la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières**: **Insuffisance rénale**: **Xarelto 10 mg**: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Xarelto 15 mg et 20 mg**: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2 du RCP). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP: les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique**: **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg**: l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques Contre-indications et 5.2 du RCP). **Personnes âgées, poids et sexe**: **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg**: aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique**: **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg**: la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioversion**: **Xarelto 15 mg - 20 mg**: Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. **Mode d'administration**: voie orale. **Xarelto 10 mg**: Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications**: **Xarelto 10 mg - 15 mg et 20 mg**: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre: ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracranienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérielles veineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éxétilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5 du RCP). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du RCP). Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables**: **Xarelto 10 mg – 15 mg – 20 mg**: **Résumé du profil de sécurité**: la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients): dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients): dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences** (4556 patients): dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients): dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** (10225 patients): dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'ASA ou de l'ASA associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (\geq 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années. Les fréquences des effets indésirables rapportées avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent: \geq 1/10; fréquent \geq 1/100, $<$ 1/100; rare \geq 1/1000, $<$ 1/1000; très rare \geq 1/10000; fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique**: anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytonémie (dont élévation de la numération plaquettaire)^a (peu fréquent); **Affections du système immunitaire**: réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent); **Affections du système nerveux**: Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent); **Affections oculaires**: hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent); **Affections cardiaques**: tachycardie (peu fréquent); **Affections vasculaires**: hypotension, hématomas (fréquent); **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**: épistaxis; hémoptysie (fréquent); **Affections gastro-intestinales**: Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation^b, diarrhée, vomissements^a (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent); **Affections hépatobiliaires**: anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictere (rare); **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisés), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent); **Affections musculo-squelettiques et systémiques**: douleur des extrémités^a (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée); **Affections du rein et des voies urinaires**: hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et mictionnéurie^b); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)^a (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hyperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: fièvre^a, oedème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), hypémie localisée^a (rare). **Investigations**: élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines^a, élévation de la LDH^a, de la lipase^a, de l'amylase^a, des γ -GT^a (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures**: hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante^a (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire^a (rare). A: effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B: effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C: effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). **Description de certains effets indésirables**: en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalés sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **Observations post-commercialisation**: Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Affections du système immunitaire: angioedème et oedème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (\geq 1/1000 $<$ 1/100)). Affections hépatobiliaires: cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares (\geq 1/10000 $<$ 1/1000)). Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (\geq 1/1000 $<$ 1/100)). **Déclaration des effets indésirables suspects**: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. **DELIVRANCE**: sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**: Date de première autorisation: 30 septembre 2008; Date de dernier renouvellement: 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**: 07/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.MKT.12.2015.2834

10 mg 10 comp : € 33,45
10 mg 30 comp : € 86,53
15 mg 28 comp : € 95,09
15 mg 98 comp : € 249,78
15 mg 42 comp : € 125,63
20 mg 28 comp : € 95,09
20 mg 98 comp : € 249,78

1. Calculation based on IMS health MIDAS database: Monthly Sales.

2. RCP Xarelto®

3. Camm et al.; European Heart Journal; 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466



LE DIABÈTE EN BELGIQUE ET DANS LE MONDE : QUO VADIS?*

M. Buyschaert, S. Sadikot⁽¹⁾

Diabetes in Belgium and worldwide: *quo vadis?*

Diabetes mellitus is a major health problem for at least two main reasons: the disease's epidemic evolution and the risk of chronic, hyperglycemia-related complications.

This article aims at emphasizing the worldwide health problem of (pre)diabetes, while presenting approaches in order to better control the disease and its consequences.

What is already known about the topic?

Diabetes mellitus is currently growing in an epidemic manner, and poorly controlled hyperglycemia is associated with chronic complications.

What does this article bring up for us?

This article provides updated data about the diabetes mellitus epidemic, suggesting paths for reflection and action able to better control this major public health concern.

KEY WORDS

Diabète, épidémie, complications, éducation, prévention

Le diabète sucré est un défi de santé sociétal à l'échelle universelle, devenu majeur. Deux raisons principales en rendent compte : son évolution épidémique et le risque de complications chroniques secondaires à l'hyperglycémie.

Le but de cet article est de mieux mettre en évidence le problème du (pré) diabète en 2016 et de suggérer des approches qui permettraient de mieux contrôler la maladie (prédiabète et diabète) et ses conséquences.

Que savons-nous à ce propos ?

On sait que le diabète sucré évolue sur le mode épidémique et qu'une hyperglycémie mal contrôlée est couplée au développement de complications chroniques.

Que nous apporte cet article ?

L'article actualise les données de l'épidémie et propose des pistes de réflexion et d'action pour mieux contrôler ce problème dominant de santé publique.

C'est un fait validé par la communauté scientifique internationale: le diabète sucré en 2016 est un problème – un défi – de santé publique à l'échelle du monde. Pour au moins deux raisons: il y a d'abord son augmentation de prévalence (fréquence) selon un mode pandémique; il y a ensuite le génie malin de la maladie à développer, potentiellement, à long terme, une palette de "complications" invalidantes, en particulier cardiovasculaires. Ces deux constats font le *consensus* des sociétés savantes dont l'*International Diabetes Federation* (IDF) et nous semblent justifier un "état des lieux" d'urgence, d'autant plus qu'ils ne sont plus aujourd'hui inexorables. Notre propos concernera le diabète dit de "type 2" (anciennement dit de la maturité). Survenant habituellement après l'âge de 40 ans, le diabète de type 2 regroupe plus de 80% des diabètes. Il fait essentiellement suite à "l'occidentalisation" du mode vie conduisant, *via* une alimentation débridée et/ou une sédentarité chronique, à l'obésité qui en est le "*primum movens*", en induisant une "résistance à l'insuline".

Analysons dans un premier temps la pandémie. Il y a, en 2015, 415 millions de diabétiques dans le monde (soit 8.8 % de la population) et les projections de l'IDF indiquent qu'ils seront 640 millions (10.4 %) dans 25 ans! À ces chiffres vertigineux, il convient d'ajouter plus de 310 millions de personnes "prédiabétiques" (à risque de le devenir) qui seront près de 500 millions en 2040. Cette croissance concerne principalement les pays émergents et, en leur sein de manière plus ciblée, les populations à faibles revenus. C'est en Afrique que l'augmentation de prévalence sera la plus marquée. Ceci étant, l'Europe n'est point à l'abri avec aujourd'hui 60 et demain (2040) 70 millions de sujets atteints. En Belgique, dans le groupe d'âge [20-79 ans], l'IDF identifie plus de 540 000 cas, soit 6.7 % de notre population, et encore autant de personnes prédiabétiques. Le diabète est aussi directement responsable, dans notre pays, de près de 4250 décès par an! Enfin, par-delà, son coût économique est proche de 6 000 \$/an par personne diabétique.

Dans un second temps, nous ne pouvons passer sous silence le cadastre des dégâts “collatéraux” du diabète (“complications”) qui peuvent se développer après quelques années d’insuffisance thérapeutique et de médiocrité glycémique. Il s’agit de lésions micro- ou macrovasculaires abîmant principalement les yeux, les reins ou les nerfs des membres inférieurs. Ce sont cependant les complications cardiovasculaires – 2 à 4 fois plus fréquentes chez le diabétique que chez la personne non diabétique – qui restent à l’avant plan, favorisées d’ailleurs par d’autres facteurs de risque comme l’obésité *per se*, l’hypertension artérielle, l’excès de cholestérol et/ou le tabac. L’ampleur du problème est aussi en partie la conséquence d’une évolution souvent silencieuse et sournoise de la maladie: parce qu’il n’y a pas (ou peu) de symptômes de l’hyperglycémie (excès de sucre sanguin), 30 à 50 % (en fonction des pays) des diabétiques de type 2 ignorent leur maladie qui peut ainsi progresser sans qu’il n’y ait aucune prise en charge médicale.

Alors ces deux constats sont-ils vraiment, dans le champ du diabète, prédication d’apocalypse?

La réponse pourrait heureusement être “non”, à condition qu’il y ait une prise de conscience universelle, en amont et en aval du diabète.

En amont, il y a la prévention et le dépistage. Il est possible d’éviter la maladie par de “simples” mesures hygiéno-diététiques intégrant une alimentation équilibrée et une activité physique régulière qui gomment l’excès pondéral. Une telle politique de santé serait à même d’enrayer la pandémie! En parallèle, un dépistage structuré, en particulier chez les personnes à risque (en surcharge de poids et/ou aux antécédents familiaux de diabète) permettrait d’implémenter une intervention thérapeutique précoce, au stade du prédiabète, évitant ainsi l’évolution vers un diabète “vrai” et ses conséquences.

En aval du diabète, quand le diagnostic a été posé, un traitement rigoureux amenant une (quasi) normalisation glycémique dès le début de la maladie met à l’abri des

complications tardives. C’est un fait démontré dans la littérature scientifique. Ceci étant, moins de 50% des patients atteignent cet objectif d’excellence.

Pourtant il n’est plus en 2016 utopie: un ensemble de médicaments et de progrès technologiques permet actuellement de tendre chez chaque malade vers cette maîtrise de l’hyperglycémie.

L’heure n’est donc plus à tergiverser, mais à agir. Parmi les pistes pour combattre le (pré)diabète, l’IDF et les Fédérations locales comme l’Association Belge du Diabète, privilégient désormais l’information et la sensibilisation. Elles sont réponse concrète à une méconnaissance globale de la maladie – de sa prévention au traitement. Nous sommes convaincus qu’à l’échelle de la Belgique, comme dans d’autres pays, nantis ou déshérités, une meilleure connaissance du diabète et de son contexte environnemental pourrait mener à la mise en place par les Autorités de mesures de prévention “dès l’école” et à un plan de dépistage relayé “sur le terrain” par les acteurs de santé, conscientisés à la problématique. Nous sommes convaincus qu’une telle pédagogie d’information, couplée à une prise en charge holistique des facteurs de risque, permettrait aussi d’éviter chez les personnes diabétiques les lésions vasculaires ou neurologiques qui, trop souvent encore, sont la rançon de l’ignorance et/ou de l’indifférence.

Cette approche ambitieuse nécessite évidemment un investissement sociétal important qui implique non seulement malades et soignants, mais aussi, par-delà, les responsables politiques. Ils ne peuvent regarder, indifférents, la pandémie et les conséquences de la maladie. Il est vrai que cette stratégie plurielle – de la prévention à l’optimisation glycémique et à la maîtrise des facteurs de risque – est onéreuse. Mais ce coût économique – et humain – du diabète, aujourd’hui, est moindre que celui du traitement, demain, de ses dégâts collatéraux. Dans le champ du diabète de type 2, guérir c’est d’abord prévenir.

RÉFÉRENCES

1. M. Buysschaert. Diabétologie clinique. Editions De Beock, 2012.
2. IDF Diabetes Atlas 7th Edition, 2015
3. Bergman M, Buysschaert M, Schwartz P, *et al.* Diabetes prevention: global health policy and perspectives from the ground. *Diabetes Manag* (Lond) 2012; 2: 309-321.
4. Buysschaert M, Medina JL, Buysschaert B, Bergman M. Definitions (and current controversies) of diabetes and prediabetes. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12: 8-13.

AFFILIATIONS

- (1) Dr Shaukat Sadikot, Diabétologue, Mumbai, India, Président de l’International Diabetes Federation

* Adapté de la Libre Belgique « Diabète : éviter l’apocalypse » (13/11/2015)

Correspondance

Pr. MARTIN BUYSSCHAERT (Pr. Ém.)

Université catholique de Louvain, Bruxelles
Président de l’Association Belge du Diabète
E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be

Pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidosé (1 mois)	98,47€	0 €	0 €

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

2% de diminution de l'HbA_{1c}
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ*^{1,2}

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT p= 0.0023]

Bénéfice additionnel d'une perte de poids^{†2}

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire²

Nouveau

1 Stylo simple et pratique²



Once-weekly 

BYDUREON® Pen

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON PEN. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après reconstitution, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.**3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2 Posologie et mode d'administration****Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Populations particulières****Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Insuffisants rénaux** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.**Mode d'administration** BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque stylo doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Avant l'initiation de BYDUREON, il est fortement recommandé que les patients reçoivent un apprentissage par le professionnel de santé . Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ». **Insuffisance rénale.** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.**Maladie gastro-intestinale sévère** BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.**Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrasante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être administré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.**Association de médicaments.** L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitnides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères ,par exemple une cholélitase.**Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).**Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.**4.5 Effets indésirables****Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données source

comprennent deux études contrôlées versus placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine (une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : 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).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.**Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées****Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)(Très fréquent¹), Diminution de l'appétit (Fréquent¹⁻³), Déshydratation (Rare¹) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent¹⁻³), Dysgueusie (Peu fréquent⁴) **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent⁴),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent¹⁻³), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent¹⁻³),Distension abdominale, Eructation (fréquent¹),Constipation (Très fréquent¹),Flatulence (fréquent¹⁻³) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée)**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent¹),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée), Abcès et cellulite au site d'injection (Fréquence indéterminée²), Hyperhidrose (Peu fréquent⁴),Alopécie (Peu fréquent⁴) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent¹),Fatigue (fréquent¹⁻³), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Somnolence (fréquent¹), Asthénie (Fréquent⁴),Nervosité (Rare⁴) **Investigations** INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare)¹ ¹ Fréquence établie à partir de la base de données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) ² Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées pour BYDUREON.³ La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.⁴ Fréquence établie à partir des données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 3 111 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi). **Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %).A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolu avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.**Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.**Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant le traitement. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).**Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives). **Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **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, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be.**Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments , Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/003-004 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01-2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

UNE CAUSE RARE D'ŒDÈME DOULOUREUX DES MEMBRES

C. Jonard¹, J.B. Nicolas²

A rare cause of painful peripheral edema

Many conditions may cause painful edema of one or more extremities. Eosinophilic fasciitis (EF), also called Shulman syndrome, is an uncommon one, evolving into sclerodermoid cutaneous infiltration, associated with peripheral blood eosinophilia. EF is a fibrotic disease of muscle fascia and skin, whose etiology remains unclear. Several pathophysiological mechanisms have nevertheless been proposed, the major component being an imbalance between extracellular matrix production and degradation. Visceral involvement is uncommon. EF may be associated with blood disorders, which determine its prognosis. The diagnosis is confirmed by elliptical full-thickness incisional biopsy of skin and subcutaneous tissues down to the muscle surface. EF is most likely underdiagnosed due to its rarity and its similarities with other conditions, such as systemic sclerosis. The typical first-line treatment is systemic corticosteroid therapy tapered over several months. Cortico-resistant and severe-onset forms require adding another immunomodulatory agent. In this case report, we describe a typical presentation of EF, highlighting the diagnostic difficulties posed by this uncommon pathology. Based on a literature review, we also recall its underlying pathophysiological mechanisms, along with the diagnostic and therapeutic steps.

KEY WORDS

Eosinophilic fasciitis, Shulman syndrome, scleroderma-like disorder, eosinophilia.

Les causes d'œdème douloureux d'un ou plusieurs membres sont nombreuses. La fasciite à éosinophiles (FE), également appelée syndrome de Shulman, en est une très rare, évoluant vers une infiltration cutanée sclérodermoïde, associée à une éosinophilie sanguine. Il s'agit d'une maladie fibrosante touchant les fascias musculaires et la peau dont l'étiologie reste floue. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont néanmoins avancés, le phénomène central étant un déséquilibre entre la production et la dégradation de la matrice extracellulaire. Les atteintes viscérales ne sont pas la règle. Des maladies hématologiques peuvent y être associées et en conditionnent alors le pronostic.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie monobloc cutanéofascio-musculaire. La FE est très probablement sous-diagnostiquée étant donné sa rareté et ses similitudes avec d'autres pathologies, comme la sclérose systémique.

Le traitement habituellement recommandé en première intention est une corticothérapie systémique dégressive sur plusieurs mois. Les formes cortico-résistantes ou d'emblée sévères nécessitent l'ajout d'un autre agent immunomodulateur.

Nous rapportons ici une présentation typique de FE, soulignant les difficultés diagnostiques inhérentes à sa rareté. Nous rappelons également, à travers une revue de la littérature, les mécanismes physiopathologiques impliqués et la démarche diagnostique et thérapeutique à réaliser face à cette pathologie.

Que savons-nous à ce propos ?

La fasciite à éosinophiles est une maladie rare et probablement sous-diagnostiquée. Elle doit cependant être reconnue car son pronostic est bon. Elle ne doit pas être confondue avec la sclérose systémique. La résonance magnétique et la biopsie monobloc sont la clé du diagnostic. Le traitement repose sur une corticothérapie à doses adaptées au suivi, éventuellement associée à d'autres immunomodulateurs.

Que nous apporte cet article ?

Il met en évidence les difficultés diagnostiques liées à la rareté de cette pathologie et à ses similitudes avec d'autres connectivites. Il en rappelle les mécanismes physiopathologiques ainsi que la démarche diagnostique et thérapeutique.

What is already known about the topic?

Eosinophilic fasciitis is a rare and probably underdiagnosed condition. The disease should, however, be detected, as its prognosis is good. Eosinophilic fasciitis must not be confused with systemic sclerosis. Magnetic resonance imaging and full-thickness biopsy are key to diagnosis. The treatment is based on corticosteroid therapy, at adapted doses, possibly combined with other immunomodulatory agents.

What does this article bring up for us?

This article highlights the difficulties encountered when diagnosing eosinophilic fasciitis, due to its rarity and its similarities with other connective tissue disorders. The article also recalls its underlying pathophysiological mechanisms, along with the diagnostic and therapeutic steps.

INTRODUCTION

Une infiltration fibrosante de la peau et des fascias musculaires est une cause rare d'œdème des membres. Le diagnostic différentiel se pose alors le plus souvent entre une sclérose systémique et une fasciite à éosinophiles (FE). La FE est une pathologie rare (environ 300 cas rapportés dans la littérature à ce jour) dont les premiers cas ont été décrits par Shulman en 1974 (1).

Le diagnostic est suspecté sur base de critères cliniques et biologiques. Il est confirmé par une biopsie profonde (peau-fascia-muscle). Il n'existe pas à ce jour, étant donné la rareté de la maladie, de consensus diagnostique ni thérapeutique clair.

Néanmoins, il est important d'y songer car le pronostic et la réponse aux traitements sont meilleurs que pour les autres connectivites, sauf en cas d'hémopathie associée.

Nous profitons de ce rapport de cas pour faire le point sur les avancées physiopathologiques et diagnostiques dans la FE.

VIGNETTE CLINIQUE

Un homme âgé de 22 ans se présente en consultation de médecine interne, rapportant depuis plus de deux mois un gonflement intensément douloureux au niveau des jambes et des avant-bras. Il est particulièrement nerveux et irrité par le fait qu'aucun diagnostic n'ait pu être posé à ce jour, malgré de nombreuses consultations médicales. Ces douleurs sont apparues brutalement au niveau de la cheville droite, trois semaines après avoir effectué un déménagement. Elles se sont ensuite rapidement étendues à l'ensemble du membre inférieur droit, jusqu'à la racine de la cuisse, puis au membre inférieur gauche, aux avant-bras et aux mains. Elles s'intensifient au cours du temps et lors d'un effort musculaire ou de la mise en charge. Un important épaissement cutané est rapidement apparu au niveau des sites douloureux, occasionnant une raideur diffuse et une perte de force (marche limitée, difficultés pour ouvrir une bouteille,...). L'anamnèse systématique est sans particularité.

Les antécédents du patient sont essentiellement marqués par une consommation éthylique de longue date interrompue récemment et une consommation modérée de tabac et de cannabis (six joints par jour). Il prend un complexe de vitamines B et du magnésium.

À l'examen clinique, on retrouve un important épaissement scléreux de la peau des membres inférieurs, des avant-pieds jusqu'aux cuisses, prédominant nettement du côté droit. Ces zones modérément érythémateuses ont un aspect en peau d'orange et sont très douloureuses à la palpation. On retrouve le même aspect, bien que moins marqué, au niveau des avant-bras. On note un *signe du canyon* (lorsque le membre

est surélevé, la vidange veineuse laisse place à un sillon entre les tissus sous-cutanés indurés) (3) (Figure 1). Les paramètres vitaux du patient sont normaux.

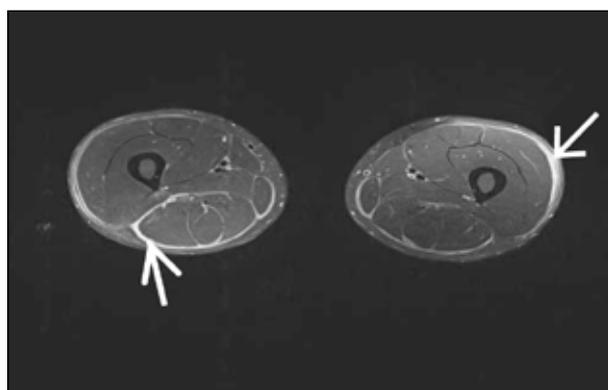
Figure 1. Peau d'orange et signe du canyon (groove sign)



La biologie montre un syndrome inflammatoire (CRP 49 mg/L, nl <5 mg/L et vitesse de sédimentation 48 mm/h, nl 0-11 mm/h), une discrète hyperleucocytose (10400/mm³, nl 3700-9500/mm³), une éosinophilie (2500/mm³, soit 24 %, nl 1-6 %), une légère thrombocytose (519000/mm³, nl 150000-400000/mm³) et une hypergammaglobulinémie polyclonale (25,3 %, nl 11.1-18.8 %) avec un taux d'IgG majoré à 20 g/L (nl 6.90-14 g/L). Les marqueurs de l'auto-immunité (anticorps antinucléaires, anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles) sont négatifs.

Une imagerie par résonance magnétique du corps entier est réalisée, objectivant un épaissement, en hypersignal sur les séquences T2, des fascias superficiels et intermusculaires prédominant aux membres inférieurs (Figure 2). L'œdème est très peu marqué au niveau des muscles.

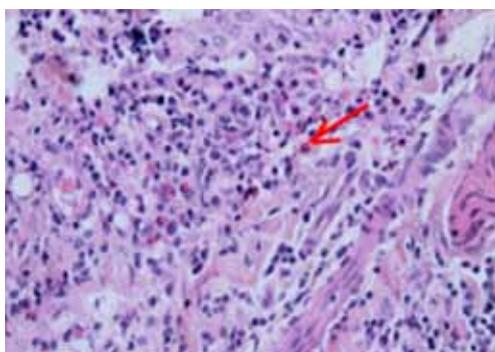
Figure 2. Résonance magnétique en pondération T2 fat sat. Coupe axiale des cuisses. Mise en évidence d'un épaissement hyperintense des fascias superficiels et intermusculaires (flèches)



Une biopsie cutanéofascio-musculaire du mollet droit, deux biopsies cutanées et une ponction-biopsie de moelle osseuse sont ensuite réalisées sous anesthésie générale.

L'analyse anatomopathologique du prélèvement profond retrouve des fascias renfermant une trame fibreuse infiltrée de lymphocytes, d'assez nombreux plasmocytes ainsi que de polynucléaires éosinophiles. Le tissu musculaire n'est infiltré que très superficiellement, vraisemblablement en continuité avec le fascia (Figure 3). L'aspect histologique est donc compatible avec le diagnostic suspecté de FE.

Figure 3. Biopsie profonde de la cuisse droite. Coloration Hématoxyline-Eosine. Grossissement 40 X. Présence d'infiltrats lymphoplasmocytaires et d'éosinophiles (flèche) dans le fascia musculaire.



La biopsie ostéo-médullaire est essentiellement caractérisée par une éosinophilie, sans évidence d'hémopathie sous-jacente.

L'analyse histologique des prélèvements cutanés corrobore le diagnostic.

Sur le plan thérapeutique, un traitement par méthylprednisolone est initié, à la dose initiale de 1 mg/kg d'équivalent-prednisone. Un mois plus tard, l'évolution clinique est très favorable avec une nette diminution de l'induration cutanée et une quasi disparition des douleurs, concomitamment à la disparition de l'éosinophilie, permettant la réduction de la dose de corticoïdes à 0,8 mg/kg. Cette dose sera ensuite diminuée progressivement, pour atteindre 0,2 mg/kg à six mois et 0,1 mg/kg à un an. Après un an de suivi, l'évolution reste actuellement très favorable.

DISCUSSION

Les causes d'œdème douloureux d'un ou plusieurs membres sont nombreuses. Les plus fréquentes sont la thrombose veineuse profonde, le syndrome post-thrombotique, l'insuffisance veineuse, l'œdème post-ischémique, la réaction immuno-allergique après morsure ou piqûre, les causes infectieuses (cellulite, érysipèle, fasciite nécrosante), les traumatismes, les brûlures, l'algodystrophie, certains œdèmes liés à une décompensation cardiaque, le syndrome des loges et le

kyste poplité. La FE est une étiologie rare d'œdème des membres, responsable d'une infiltration fibrosante de la peau et des fascias musculaires.

Elle peut survenir à tout âge, l'incidence semblant néanmoins plus fréquente entre 40 et 50 ans, sans prédominance de genre ni de race (4).

Son étiologie reste obscure, mais plusieurs pistes sont avancées. Le mécanisme physiopathologique central est un déséquilibre entre la production et la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) (5). Ce remodelage de la MEC est commun à plusieurs pathologies (sclérose systémique, polyarthrite rhumatoïde), rapprochant la FE de la famille des connectivites (6). Jinnin *et al.* ont mis en évidence une élévation significative des taux sériques de TIMP-1 (tissu inhibitor of metalloproteinase-1) chez une série de patients souffrant de FE (7). La même équipe a également pu démontrer la diminution des taux de TIMP-1 sous traitement par corticoïdes chez 80 % des patients et même leur normalisation dans 60 % des cas. Les TIMPs contrôlent le volume de la MEC, en inactivant plusieurs autres enzymes, dont les metalloprotéinases de la matrice (MMPs) telles que collagénases, gélatinases et stromélysines (8). L'une de ces MMPs, la metalloprotéinase-13 (MMP-13), appartenant au sous-groupe des collagénases, est impliquée dans la dégradation des collagènes fibrillaires et joue un rôle-clé dans la cascade d'activation des MMPs (9). Asano *et al.* ont démontré que les patients atteints de FE avaient des taux sériques de MMP-13 significativement abaissés par rapport aux contrôles sains et aux patients atteints de sclérose systémique et de morphees généralisées (10).

L'hypothèse que l'origine de la FE est auto-immunitaire, au même titre que certaines connectivites auxquelles elle ressemble, est supportée par plusieurs arguments : détection successive d'une élévation des gammaglobulines et de complexes immuns circulants chez les patients présentant une FE active (11), survenue de FE chez des patients présentant une maladie du greffon contre l'hôte chronique (12), et partage de caractéristiques communes à plusieurs connectivites (mise en évidence d'une inflammation des fascias significative dans certains cas de polymyosite, dermatopolymyosite, myosite à éosinophiles, lupus érythémateux et connectivite mixte) (13).

La FE survient typiquement après un exercice physique intense ou un traumatisme. D'autres facteurs déclenchants et conditions associées ont été rapportés (2). Ils sont résumés dans le tableau 1.

Sur le plan clinique, la FE se présente classiquement en deux temps : on note d'abord l'apparition brutale d'œdèmes érythémateux et douloureux, le plus souvent symétriques et au niveau des membres distaux (bien qu'une atteinte du tronc soit possible et constitue un facteur de risque de fibrose réfractaire) (14), évoluant vers une infiltration sclérodermiforme avec atténuation des douleurs. La plupart du temps, les extrémités sont

Tableau 1. Facteurs déclenchants et conditions pathologiques associées à la FE rapportés à ce jour

Traumatisme musculaire	30 à 46% des patients ont une histoire d'exercice physique intense ou de traumatisme avant le début des symptômes
Médicaments	Statines (simvastatine, atorvastatine), phénytoïne, ramipril, héparine par voie sous-cutanée, exposition au trichloroéthylène
Infections	<i>Borrelia burgdorferi</i> et <i>afzelii</i> , <i>Mycoplasma arginini</i>
Hémopathies	< 10 % des patients Thrombocytopénie, leucémie myélomonocytaire, leucémie lymphoïde chronique, syndromes myéloprolifératifs, anémie aplastique, greffe de cellules souches allogénique, maladie du greffon contre l'hôte, myélome multiple, lymphome B, hémoglobinurie paroxystique nocturne
Néoplasies solides	Rarement associées à la FE Cancer du sein, prostate, broncho-pulmonaire, mélanome
Maladies autoimmunes	Thyroïde : maladie de Basedow et de Hashimoto, cirrhose biliaire primitive, lupus érythémateux, vascularite, anémie hémolytique, purpura thrombocytopénique immun, syndrome de Sjögren
Facteurs physiques	Radiothérapie, brûlures

épargnées et il n'y a pas de phénomène de Raynaud. Le signe du canyon ou *groove sign* (cfr supra) et l'aspect en « peau d'orange » sont caractéristiques de la FE.

Des myalgies dues à la diffusion par contiguïté de l'inflammation des fascias peuvent exister (périmyosite). L'induration cutanée peut mener à des contractures articulaires et rétractions tendineuses, évaluées cliniquement par le *prayer sign*, qui reflète le degré de sévérité de la fibrose (6). Des lésions ressemblant à des plaques de morphées sont présentes chez un tiers des patients environ, dues à une atteinte plus superficielle du derme, constituant un facteur de risque de fibrose résiduelle, nécessitant un traitement d'emblée plus agressif (15).

Les atteintes organiques sont rares et doivent faire rechercher une autre pathologie. Des cas d'atteinte pleuro-pulmonaire (16), péricardique (17) et rénale (18) ont cependant été décrits. Une polyarthrite inflammatoire des petites et grosses articulations est retrouvée chez 40% des patients et un syndrome du canal carpien est souvent associé (23%) (2, 19). On retrouve d'autres symptômes aspécifiques pouvant compliquer le diagnostic comme une perte de force, une asthénie, une inappétence, des douleurs osseuses (20).

Sur le plan paraclinique, plusieurs examens complémentaires sont utiles au diagnostic.

La biologie sanguine met en évidence une éosinophilie dans 63% à 93% des cas. Celle-ci n'est cependant pas indispensable au diagnostic, n'est pas corrélée à la sévérité

de la maladie et n'est pas utile pour le suivi (6, 14, 19, 21). On retrouvera également une élévation de la CRP, une accélération de la vitesse de sédimentation et une hypergammaglobulinémie chez plus de la moitié des patients (6). Des anticorps antinucléaires peuvent être détectés à faibles titres chez moins d'un quart des patients, mais des anti-DNA ou anti-ENA ne sont pas retrouvés (14, 19, 21).

Le taux de CPK est rarement augmenté et peut refléter une atteinte musculaire modérée (19, 21). Par contre, il ressort de différents travaux que l'augmentation du taux d'aldolase, une autre enzyme musculaire, est plus significativement associée à la FE que les autres anomalies biologiques, et ce d'autant plus que le taux de CPK est normal. Ceci est probablement le reflet du rehaussement périmysial et musculaire focal constaté à l'IRM et sur la biopsie monobloc (22, 23).

Un bilan hématologique de base (formule sanguine complète, électrophorèse des protéines), voire une biopsie ostéo-médullaire, seront réalisés pour exclure une hémopathie associée (cfr tableau 1), ce qui n'est pas rare, bien que le lien entre ces deux entités n'est pas encore bien compris (6, 24). Des hémopathies pourraient même survenir dans les 36 mois après le diagnostic, justifiant un suivi attentif (19).

L'IRM est l'examen de choix pour suspecter le diagnostic, mettant en évidence un épaissement des fascias, hyperintenses en pondération T2, et un rehaussement de ceux-ci après injection de gadolinium (2, 4, 25). Elle permet également de guider la biopsie.

La biopsie en monobloc cutanéofascio-musculaire permet de confirmer le diagnostic. Elle objective un épaississement scléreux des fascias musculaires, siège d'un infiltrat lymphocytaire (rapport CD4/CD8 < 1), plasmocytaire et macrophagique, avec un pourcentage variable d'éosinophiles, qui peuvent même être absents (26).

Le diagnostic différentiel doit écarter d'autres pathologies pouvant être responsables d'un épaississement cutané éventuellement associé à une éosinophilie. Le principal challenger est la sclérose systémique. Dans ce cas, l'absence de sclérodactylie, de microstomie, de télangiectasies, l'atteinte des fascias musculaires à l'imagerie et sur la biopsie, la rareté des phénomènes de Raynaud, des auto-anticorps spécifiques et des anomalies capillaroscopiques doivent permettre d'écarter le diagnostic (6, 19, 21, 27). D'autres pathologies plus rares devront également être écartées : syndrome de l'huile toxique, exposition à la silice, administration de gadolinium chez des patients avec insuffisance rénale, syndrome éosinophilie-myalgie lié à l'ingestion de L-tryptophane, maladie du greffon contre l'hôte, scléromyxoedème, scléroedème (14, 28, 29).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de critères diagnostiques unanimement établis pour la FE.

Pinal-Fernandez *et al.*, partant du principe que certains signes sont plus importants que d'autres sur base des données de la littérature, proposent les critères suivants (tableau 2).

Concernant le suivi sous traitement, le meilleur outil reste la clinique. L'éosinophilie n'est pas un bon marqueur de suivi (2). L'aldolase et le TIMP-1 semblent se profiler comme de meilleurs marqueurs d'activité de la maladie

(2, 23). L'IRM peut être utile pour le suivi (6, 19, 25), bien que moins facile d'accès que l'échographie, qui a aussi été proposée pour le suivi ainsi que pour le repérage des zones à biopsier (2, 6).

Sur le plan thérapeutique, étant donné la rareté de la maladie et le manque d'études prospectives à plus large échelle, il n'existe pas à ce jour de *consensus*.

Les corticoïdes restent la pierre angulaire du traitement. Celui-ci est généralement initié à la dose 1 mg/kg/jour d'équivalent-prednisone (2, 6, 19). Lebeaux *et al.* (6) trouvent un bénéfice à initier le traitement par des bolus intraveineux de méthylprednisolone de 0,5 à 1 g/jour pendant 3 jours. Il y aurait, en effet, moins de résistance au traitement, d'effets secondaires liés à la corticothérapie et de besoin d'associer un autre traitement immunomodulateur par la suite.

L'amélioration est très rapide sur le plan biologique (disparition de l'éosinophilie et du syndrome inflammatoire), alors que l'atteinte des fascias régresse beaucoup plus lentement, sur plusieurs mois, et est variable d'un patient à l'autre (19). La dose de corticoïdes est ensuite diminuée progressivement dès l'obtention d'une réponse clinique (diminution de l'induration cutanée), en moyenne après un mois de traitement. La durée habituelle du traitement après l'obtention d'une rémission clinique et biologique est de 4 à 6 mois, afin de prévenir les rechutes. En l'absence de réponse, la dose de corticoïdes peut être majorée jusque 1,5 mg/kg/jour (19).

D'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (méthotrexate, ciclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, hydroxychloroquine) peuvent être associés en

Tableau 2. Critères proposés pour le diagnostic de la fasciite à éosinophiles

Critères majeurs
1. Gonflement, induration et épaississement de la peau et du tissu sous-cutané, symétrique ou non, diffus (extrémités, tronc et abdomen) ou localisé (extrémités)
2. Épaississement des fascias musculaires avec accumulation de lymphocytes et macrophages avec ou sans éosinophiles (sur biopsie monobloc peau-fascia-muscle)
Critères mineurs
1. Eosinophilie > 0.5 x 10⁹/L
2. Hypergammaglobulinémie > 1.5 g/L
3. Faiblesse musculaire et/ou élévation du taux d'aldolase
4. Signe du canyon et/ou peau d'orange
5. Fascias hyperintenses sur IRM en pondération T2
Diagnostic de FE si présence des 2 critères majeurs ou de 1 critère majeur + 2 critères mineurs
Critère d'exclusion : diagnostic de sclérose systémique

cas de corticorésistance ou de corticodépendance. Des études récentes ont également montré l'utilité des anti-TNF-alpha (influximab, 3 mg/kg toutes les 8 semaines) (30) et du rituximab (31). D'autres traitements, comme la photochimiothérapie extracorporelle (32) ou les antagonistes des récepteurs à l'histamine (cimétidine, cétirizine) (33), auraient permis une certaine amélioration de la symptomatologie. Le méthotrexate, à la dose de 15-25 mg/semaine, serait l'immunosuppresseur le plus plébiscité dans les cas résistants et lors d'une atteinte cutanée sévère (par exemple, aspect de plaques de morphées) (2, 6). Il pourrait être associé d'emblée à la corticothérapie en cas de maladie diffuse et sévère, afin de réduire le risque de séquelles fonctionnelles à long terme.

Par ailleurs, il est crucial d'associer la kinésithérapie aux traitements médicamenteux pour prévenir l'enraidissement articulaire, séquelle courante de la fasciite à éosinophiles (4).

Moyennant un traitement bien conduit, la plupart des patients guérissent et gardent peu de séquelles (rétraction cutanée persistante, raideur articulaire). Des cas de guérison spontanée ont été décrits (2).

CONCLUSION

Nous avons décrit une présentation typique d'une maladie rare, qui illustre le délai parfois important entre le début d'une symptomatologie invalidante et son diagnostic.

Le diagnostic différentiel d'une induration cutanée n'est toutefois pas si large, le principal étant la sclérose systémique, et il est important d'évoquer la FE, car le pronostic et la réponse au traitement sont généralement

bons. De plus, plus le traitement est initié tardivement, plus importantes seront les séquelles fonctionnelles à long terme.

Le manque d'études prospectives randomisées à plus large échelle, dû à la rareté de cette maladie, empêche l'élaboration de lignes de conduite robustes concernant la démarche thérapeutique et le suivi sous traitement. Des marqueurs biologiques intéressants sont toutefois en cours d'étude.

Rappelons l'importance de rechercher une pathologie hématologique associée, celle-ci conditionnant alors radicalement le pronostic de la maladie.

Recommandations pratiques

- Devant un patient consultant pour œdème douloureux ou induration cutanée des membres, la survenue des symptômes dans le décours d'un effort physique important, la présence d'un signe du canyon et/ou d'une peau d'orange fait évoquer le diagnostic de fasciite à éosinophiles.
- La réalisation précoce d'une IRM des membres est l'examen de choix pour suspecter le diagnostic et guider la biopsie.
- En l'absence de certitude diagnostique, un bilan étiologique exhaustif de l'éosinophilie (si elle est présente) doit être réalisé, compte-tenu de la sévérité potentielle des pathologies responsables d'une éosinophilie.

RÉFÉRENCES

1. Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia : a new syndrome ? *Trans Assoc Am Physicians* 1975;88:70-86.
2. Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmunity Reviews* 2014 ;13, 379-382.
3. Tsoi KL, Custers M, Bij de Vaate L, Jacobs J. Eosinophilic fasciitis. *BMJ Case Reports* 2012.
4. Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 47 (2008), pp. 29-35.
5. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S. Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis. *J Dermatol* 2014 Aug;41(8):746-8.
6. Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). Review. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012 Aug;26(4):449-58.
7. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 in patients with eosinophilic fasciitis. *Br J Dermatol* 2004 Aug;151(2):407-12.
8. Murawaki Y, Ikuta Y, Kawasaki H. Clinical usefulness of serum tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 assay in patients with chronic liver disease in comparison with serum TIMP-1. *Clin Chim Acta* 1999 Mar;281(1-2):109-20.
9. Leeman MF, Curran S, Murray GI. The structure, regulation, and function of human matrix metalloproteinase-13. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002;37(3):149-66.
10. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S. Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis. *J Dermatol* 2014 Aug;41(8):746-8.
11. Seibold JR, Rodnan GP, Medsger TA, Winkelstein A. Circulating immune complexes in eosinophilic fasciitis. *Arthritis Rheum* 1982;25:1180-5.
12. Janin A, Socie G, Devergie A, et al. Fasciitis in chronic graft versus-host disease - a clinicopathologic study of 14 cases. *Ann Intern Med* 1994;120:993-8.
13. Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis. *Med Clin North Am* 1989;73:1157-66.

14. Endo Y, Tamura A, Matsushima Y, Iwasaki T, Hasegawa M, Nagai Y, et al. Eosinophilic fasciitis: report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. *Clin Rheumatol* 2007;26:1445-51.
15. Moulin C, Cavailhes A, Balme B, Skowron F. Morphoea-like plaques revealing an eosinophilic (Shulman) fasciitis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e851-3.
16. Killen JW, Swift GL, White RJ. Eosinophilic fasciitis with pulmonary and pleural involvement. *Postgrad Med J* 2000;76:36-7.
17. Rizzo S. Eosinophilic pleuropericarditis and fasciitis. A new case. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:311-3.
18. Kirschstein M, Helmchen U, Jensen R, Kuster RM, Lehmann H. Kidney involvement in a 17-year-old boy with eosinophilic fasciitis. *Clin Nephrol* 1999;52:183-7.
19. Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, et al. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:221.
20. Bischoff L, Derk C. Eosinophilic fasciitis : demographics, disease pattern and response to treatment : report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008;47, 29-35.
21. Lebeaux D, Frances C, Barete S, Wechsler B, Dubourg O, Renoux J, et al. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:557-61.
22. Fujimoto M, Sato S, Ihn H, Kikuchi K, Yamada N, Takehara K. Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol* 1995;22:563-5.
23. Nashel J, Steen V. The use of an elevated aldolase in diagnosing and managing eosinophilic fasciitis. *Clin Rheumatol* 2014 Sep 24.
24. Carneiro S, Brotas A, Lamy F, Lisboa F, Ramos-e-Silva M. Eosinophilic Fasciitis (Shulman Syndrome). *Cutis* 2005;75(4):228-32.
25. De Clerck LS, Degryse HR, Wouters E, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patient with eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol* 1989;16:1270-1273.
26. Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K, Jarry A, Foulc P, Barbarot S, et al. In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol* 2003; 30 : 1811-1815.
27. Herson S, Brechignac S, Piette JC, Mouthon JM, Coutellier A, Bletry O, et al. Capillary microscopy during eosinophilic fasciitis in 15 patients: distinction from systemic scleroderma. *Am J Med* 1990 Jun;88(6):598-600.
28. Antic M, Lautenschlager S, Itin PH. Eosinophilic fasciitis 30 years after - what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. *Dermatol* 2006; 213: 93-101
29. Bennett RM, Herron A, Keogh L. Eosinophilic fasciitis. Case report and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 1977 ; 36 : 354-359.
30. Khanna D, Agrawal H, Clements PJ. Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases. *Rheumatology (Oxford)* Jun 2010;49(6):1184-8.
31. Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, et al. Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002-2004). *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:65.
32. Weber HO, Schaller M, Metzler G, Röcken M, Berneburg M. Eosinophilic fasciitis and combined UVA1-retinoid-corticosteroid treatment: two case reports. *Acta Derm Venereol* 2008;88(3):304-6.
33. Bobrowska-Snarska D, Ostanek L, Brzosko M. Fasciitis eosinophila : personal observations and a review of the literature. *Polish Archives of Internal Medicine* 2007;117(4), 184-191.

AFFILIATIONS

- ¹ Stagiaire en Médecine Interne Générale
- ² Service de Médecine Interne Générale
Centre Hospitalier Universitaire Dinant Godinne UCL Namur

Correspondance

Dr. JEAN-BAPTISTE NICOLAS

Médecine Interne Générale
Centre Hospitalier Universitaire Dinant Godinne UCL Namur
Site Godinne
avenue Docteur G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir
jean-baptiste.nicolas@uclouvain.be

DÉNI DE GROSSESSE ET NÉONATICIDE, UNE ASSOCIATION MAL CONNUE

REVUE D'UN CAS CLINIQUE

A. Josset, C. Reynaert ⁽¹⁾

Madame H. a 44 ans lorsqu'elle met au monde un enfant sans avoir jusqu'alors eu connaissance de sa grossesse. Prise de panique, elle serre le nouveau-né contre sa poitrine et le tue. Le procès la verra écoper de dix années de prison. D'autres histoires similaires ont vu les mères, dont la majorité n'a aucun trouble psychiatrique apparent, être acquittées à l'issue du procès. La recrudescence des cas devrait faire admettre l'existence d'un trouble bien défini. La prévention est possible, via la contraception, l'information sur l'existence de ce trouble, les tests de grossesse systématiques en cas de suspicion, et l'accompagnement de patientes au passé obstétrique lourd.

Le déni de grossesse est le fait pour une femme d'être enceinte sans le reconnaître au-delà de 20 semaines, que ce soit dans une entreprise de dissimulation ou encore en en étant tout à fait inconsciente. Le néonaticide désigne l'homicide d'un enfant dans son premier jour de vie, donc né depuis moins de 24 heures. Les études sont cependant contradictoires quant au lien qui pourrait exister entre déni de grossesse et néonaticide.

Cet article tentera de délier ces contradictions et d'apporter des éléments de prévention à cette issue tragique du déni de grossesse.

Que savons-nous à ce propos ?

Le déni de grossesse est une entité connue mais encore à ce jour inexplicée par la médecine. Sa reconnaissance comme facteur de risque de néonaticide fait l'objet de larges discussions et reste controversée.

Que nous apporte cet article ?

Cet article a pour but de discuter de l'éventuel lien existant entre le déni de grossesse et le néonaticide sur base de l'histoire d'une patiente.

INTRODUCTION

Le déni de grossesse est le fait pour une femme d'être enceinte sans le reconnaître au-delà de 20 semaines (1), que ce soit dans une entreprise de dissimulation ou encore en en étant tout à fait inconsciente. Dans ce dernier cas, les changements physiques ne sont peu ou pas du tout perçus.

Si des signes viennent à apparaître, ils sont alors pris pour autre chose, par exemple les mouvements du fœtus sont pris pour des symptômes digestifs. L'aménorrhée peut même faire défaut. L'enfant à la naissance peut tout à fait être de poids normal, mais s'est « caché » en position debout, dans l'utérus resté vertical près de la colonne vertébrale. Dans les cas où la grossesse est malgré

Denial of pregnancy and neonaticide: a poorly understood association. A clinical case report

Mrs. H., aged 44 years, was unaware of her pregnancy when giving birth to a child in her bathroom, all by herself. She panicked and pressed the newborn against her chest just before fainting. When she regained consciousness shortly thereafter, her baby had died. The court sentenced her to prison for 10 years. This case is rather rare, yet far from being exceptional. Similar incidents have been reported in the past, some of these neonaticide mothers being found not guilty at trial. The vast majority of mothers did not have any apparent psychiatric disorder. The literature is inconsistent as to whether these women share similar characteristics or not.

The increase in neonaticide cases could indicate the existence of a particular disorder, characterized by acute stress experienced by women giving suddenly birth to a newborn while being unprepared. To prevent this, women should be well informed in advance about contraception and be aware of the existence of pregnancy denial. In the event of suspected pregnancy, pregnancy tests should systematically be performed, at any ages. Special consideration should be given to patients with a complicated obstetrical history for whom a very close follow-up is required

What is already known about the topic?

Pregnancy denial is a known phenomenon that yet remains medically unexplained. Its recognition as a risk factor for neonaticide is widely discussed but still a matter of debate.

What does this article bring up for us?

This article sought to discuss the possible relationship between pregnancy denial and neonaticide, as illustrated by a clinical case.

KEY WORDS

Pregnancy denial, neonaticide, Justice, prevention

tout découverte, le corps de la femme enceinte peut changer très rapidement et prendre l'aspect du ventre rond dont nous avons l'habitude (2). Cela montre bien les rôles énormes que jouent le psychisme et l'inconscient dans la mobilisation du corps et plus particulièrement dans le déni de grossesse.

La plupart du temps, la grossesse est découverte au cours de celle-ci, spontanément ou suite à une complication, le déni est alors appelé partiel. Dans notre cas, il s'agit d'un déni de grossesse dit total, c'est-à-dire qu'il n'a été découvert qu'au moment de l'accouchement (3). Dans ce cas, la soudaine confrontation à la réalité est équivalente à un traumatisme, souvent matérialisé par les cris du bébé, ce qui cause un stress énorme aux conséquences parfois dramatiques.

Le néonaticide est une sous-catégorie de l'infanticide à distinguer du filicide, en ce fait qu'il désigne l'homicide d'un enfant dans son premier jour de vie, donc né depuis moins de 24 heures. Ce crime est commis presque exclusivement par la mère de l'enfant. Le risque de néonaticide est plus élevé en cas de déni de grossesse total qu'en cas de déni partiel (4). Il est difficile d'établir un lien officiel entre déni de grossesse et néonaticide. Les archives judiciaires françaises (5) montrent que probablement moins de 10% des infanticides sont précédés par un déni de grossesse et une comparaison avec des données obstétricales semble indiquer que moins de 1% des dénis de grossesse sont suivis d'infanticide.

La prévalence du déni de grossesse est estimée à 0.5 à 3 pour 1000 naissances et est comparable d'un pays à l'autre. Quant au néonaticide, il est estimé à 2.1 pour 100 000 naissances en France (6). On pourrait cependant supposer que ces valeurs sont sous-estimées, étant donné que ces actes ne sont pas toujours découverts et sont souvent réalisés dans la clandestinité et la dissimulation.

En effet, Mitchell et Davis constatent que 10/18 cas de néonaticide ont été commis par des femmes ayant dénié leur grossesse ; 42/137 cas de néonaticide sont l'acte de femmes ayant dénié leur grossesse selon Beier; enfin, sur 16 cas de néonaticide, tous proviennent d'une grossesse déniée jusqu'à terme pour Margaret et Spinelli (7).

De nombreux mystères subsistent donc autour du thème du déni de grossesse. On se rend d'ailleurs compte que les études sont contradictoires. Certaines affirment que les femmes ayant vécu un déni de grossesse ont un profil bien particulier, de même que celles ayant commis un néonaticide. (4,6,8). D'autres affirment le contraire, montrant que ce phénomène peut toucher n'importe quelle femme (5, 7).

Des cas similaires à ceux de notre patiente ont été rapportés dans la littérature, avec des aboutissements juridiques très différents. (7)

Le DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [DSM]) (9) ne reporte à ce jour aucune donnée concernant le déni de grossesse et son éventuel lien avec le néonaticide. Ceci constitue certainement une origine à la prise en charge parfois inadéquate sur les plans médicaux et juridiques des femmes ayant vécu un tel évènement.

Peut-on caractériser les femmes ayant subi un déni de grossesse suivi d'un néonaticide ? Sont-elles à considérer comme des meurtrières ou ont-elles agi pour un autre motif ? Vu le manque de données officielles et les contradictions dans la littérature, est-il possible de faire de la prévention ?

CAS CLINIQUE

Madame H., 47 ans, est mère de trois enfants de 16, 19 et 21 ans, issus d'un premier mariage. Elle est aujourd'hui en ménage avec un autre homme depuis 2010. Elle a un diplôme en sciences sociales, est mère au foyer et est originaire de la classe moyenne.

En février 2012, alors âgée de 44 ans, Madame H. réalise qu'elle est enceinte lorsqu'elle met au monde un bébé. Elle donne naissance à un garçon vivant cette nuit-là dans sa salle de bain, son mari et ses enfants étant endormis. Elle raconte avoir été complètement perdue et choquée, ne comprenant pas ce qu'il se passait, et a alors pressé le nouveau-né contre sa poitrine pendant un long moment. Lorsqu'elle a retrouvé ses esprits, le bébé était déjà mort dans ses bras. Ne sachant que faire et ayant trop peur d'en parler à quiconque, elle enterre l'enfant dans le fond du jardin et reprend sa vie comme si rien ne s'était passé. Quelques jours plus tard, le chien du voisin déterre le cadavre de l'enfant. Une enquête judiciaire est alors ouverte et après plusieurs mois, Madame H. se confie à son mari puis à la police. Elle est alors emprisonnée pour huit mois puis se voit accorder une libération conditionnelle sous mandat d'un suivi psychiatrique.

Madame H. nous expliquera par la suite qu'elle a gardé le secret le plus longtemps possible dans le but de préserver sa famille. Durant cette période, sa vie oscillait entre cauchemar et réalité. Elle pensait qu'en n'en parlant pas et en n'y pensant pas, le problème finirait par disparaître de sa vie et de son esprit car c'est de cette manière qu'elle a toujours fonctionné lorsqu'elle a été confrontée à un problème : en ne s'y consacrant pas, ça finira par disparaître. C'est aussi dans cette optique qu'elle a été élevée, ses parents en évitant d'aborder le sujet du sexe ont voulu le faire disparaître en prétendant qu'il n'existait pas.

Le procès aux assises est aujourd'hui terminé, et Madame H. a été condamnée à 10 ans de prison.

Durant les entretiens psychiatriques, l'on apprend que Madame F. a eu 3 grossesses tout à fait normales pour les trois enfants qui vivent actuellement avec elle. Mais avant cela, elle a eu trois autres enfants de trois pères

différents, nés sous X, et qu'elle a donnés à l'adoption. Ces trois grossesses étaient tout à fait conscientes, mais elle a choisi de les cacher à sa famille et à ses amis. Elle explique qu'elle a donné ces enfants car elle ne se sentait pas prête à les élever et à respecter tous ses devoirs de mère et étant contre l'avortement, a préféré mener ces grossesses à terme.

Madame H. avait des parents plutôt distants et autoritaires, elle n'a jamais reçu beaucoup d'affection durant son enfance. Elle n'a de même reçu aucune éducation sexuelle de la part de ses parents, et les sujets tabous étaient nombreux.

Madame H. n'a pour ainsi dire jamais pris de contraception car elle n'en supportait aucune, dit-elle. Malgré les rapports sexuels réguliers avec son compagnon, elle pensait ne plus pouvoir tomber enceinte en raison de son âge.

Le compagnon de Madame H. est âgé de 52 ans, il est assistant social, divorcé et a une fille de 20 ans issue d'un premier mariage. Il s'est rendu à de nombreuses consultations de psychiatrie avec sa compagne. Il dit n'avoir absolument rien remarqué concernant une éventuelle grossesse chez sa compagne. Il en va de même pour les amis et la famille de la patiente. De son côté, la patiente n'était pas en aménorrhée, elle rapporte avoir eu trois épisodes de métrorragies, qu'elle a pris pour des règles ayant toujours eu un cycle irrégulier. Elle a pris quelques kilos qui ne l'ont pas alarmée, et n'a ressenti aucun symptôme de grossesse tel que nausées, vomissements, mouvements fœtaux contrairement à ses précédentes grossesses, qui l'auraient poussée à consulter un médecin. Le compagnon de Madame H. dit ne s'être pas préoccupé d'une éventuelle contraception chez sa compagne, les croyant tous deux trop vieux pour avoir des enfants de nouveau. Monsieur fut très affecté par la découverte de cet événement car dit-il, il aurait beaucoup aimé avoir un autre enfant. Il en a beaucoup voulu à Madame H. et a mis beaucoup de temps à lui pardonner. Ils sont toujours ensemble aujourd'hui et se sont même mariés entre le verdict du procès et l'entrée en prison de la patiente. Monsieur donne beaucoup de lui-même pour tenter de contrer la décision de la justice et de diminuer la peine de sa compagne, étant désormais persuadé que cette dernière a agi sous l'état de choc en étant pas vraiment elle-même. La patiente quant à elle, semble plutôt soulagée de purger sa peine, avec l'espoir d'être libérée par la suite du poids de la culpabilité.

À propos de la patiente, le rapport psychiatrique a déclaré une irresponsabilité temporaire suite à un épisode de stress aigu au moment de la naissance. Aucun trouble mental ou psychiatrique chronique n'a été diagnostiqué chez Madame H., de même que les hypothèses de trouble de dépersonnalisation, trouble dissociatif de l'identité ou encore de trouble psychotique aigu, ont été écartées.

DISCUSSION

Des cas très similaires à celui de Madame H. ont été rapportés dans la littérature : Mademoiselle F (4), Jessica Bily (7). Pourtant ces situations restent mal connues, mal comprises et par conséquent souvent mal prises en charge.

Dans notre cas, Madame H. fut condamnée à 10 années de prison. Prenons le cas de Jessica Bily (7), cette jeune femme de 30 ans a accouché d'un enfant en bonne santé dans sa salle de bain, se croyant prise d'une crise de coliques et n'ayant jusqu'à ce jour pas eu la moindre connaissance d'une éventuelle grossesse, de même que son entourage. Prise de panique, elle serre l'enfant contre elle puis le place dans un sac plastique. « Elle est la première femme belge inculpée devant la haute juridiction criminelle pour acte d'infanticide et reconnue par les experts psychiatres comme souffrant d'un déni de grossesse puis acquittée sous une salve d'applaudissements qui résonnait tel un soulagement dans la salle d'audience ». Cette femme était apparemment une personne tout à fait saine d'esprit, excellente mère d'une première petite fille, tout comme notre patiente. Devant une situation aussi similaire, comment expliquer une telle divergence dans la décision du jury ?

Dans le code pénal belge (10), l'infanticide rejoint la notion de « meurtre sur mineur de moins de 15 ans ». Dans ce cas, la vulnérabilité de l'enfant prévaut donc sur la détresse de la mère qui sera passible d'une réclusion criminelle de dix à vingt ans. La question qu'il reste à se poser est alors : cet acte est-il intentionnel ou est-il provoqué par une contrainte irrésistible ? D'après l'article 71 du code pénal belge, « il n'y a pas d'infraction, lorsque l'accusé ou le prévenu [...] a été contraint par une force à laquelle il n'a pas pu résister ». Cet article s'apparente à la notion de contrainte morale, qui est une situation de force majeure dans laquelle l'évènement annihile la volonté du sujet qui n'a d'autre choix que d'adopter un comportement interdit par la loi (7). Comment distinguer alors l'agissement sous cette contrainte irrésistible de la simple envie de tuer ?

Selon J.Léauté (7) : « si la femme qui ne se sait pas [...] enceinte est seule, la stupéfaction et la sidération sont telles qu'elle est incapable d'avoir une attitude adaptée ». De même, d'après B. Lemoigner (7) : « En quelques secondes, il faut admettre la réalité d'une grossesse puis d'un accouchement, toutes choses qui prennent habituellement neuf mois avec consultations multiples et préparation à l'accouchement en prime ! ». Enfin, X.Bongaerts et L.Regini (7) nous disent « Le bébé n'est pas investi. Il n'est ni fantasmé ni créé. On est face à quelqu'un qui le jour de son accouchement se découvre enceinte. Le nouveau-né peut alors ne pas être perçu comme un enfant mais être assimilé à un déchet ».

Il ressort de certaines études (4, 6, 8) que les femmes touchées par un déni de grossesse seraient plus souvent des femmes jeunes, célibataires, primipares, étudiantes ou sans emploi, vivant encore chez leurs parents, en

situation sociale précaire et notamment bénéficiant d'aides sociales, ce qui n'est pas le cas de notre patiente. Sur le plan psychologique, ces patientes auraient souffert d'un manque d'affection maternelle, souvent avec une mère sévère et un père très distant, ceci menant à une constitution fragile de leur identité de femme et de mère. On retrouvera aussi souvent, comme chez notre patiente, un « déni de fertilité » (6), donc la non prise d'un contraceptif, comme si ces femmes, peut-être par un manque d'éducation sexuelle, ne se savaient pas capables de concevoir la vie. Ceci est une réalité pour notre patiente dont la famille voyait l'éducation sexuelle comme un réel tabou.

Ces dernières années, le taux d'infanticide est resté stable à environ 1 pour 10 000 naissances et plus de 70% des femmes concernées ne présentent pas de pathologie psychiatrique avérée (4). Les femmes ayant commis un néonaticide sont décrites par Jacob Alby, Quaderi & Vedie (11) comme jeunes, rarement mariées, issues de milieux défavorisés et ne prenant pas de contraceptif. Ces caractéristiques se rapprochent de celles concernant les femmes susceptibles de faire un déni de grossesse. Pourtant elles ne correspondent absolument pas à notre patiente Madame F. D'après Dayan (5) ces données concernant les femmes néonaticides sont de plus en plus controversées, en particulier concernant le profil socio-économique qui semble sans particularité. « Les femmes qui présentent un déni de grossesse ne diffèrent en rien de l'ensemble de la communauté féminine ». Effectivement, quelque chose de singulier se produit pendant la grossesse de ces femmes, mais rien de cela ne peut être mis en rapport avec des données épidémiologiques spécifiques ; en particulier, « ni avec un trouble psychiatrique caractérisé, ni avec des conditions socio-économiques particulièrement défavorables » (7). « La personnalité des femmes présentant un tel trouble n'offre, selon nos connaissances actuelles, aucune spécificité. Et « à l'encontre des préjugés, les données disponibles permettent d'affirmer que le déni de grossesse ne concerne pas un groupe de femmes précis ou marginal » (7). D'ailleurs, les conclusions du Docteur Brych (7) sont sans appel et permettent d'affirmer qu'il n'existe pas de type bien défini de la femme en déni de grossesse et qu'il faut : « corriger le préjugé largement répandu qui veut que les femmes en déni de grossesse soient des femmes jeunes, immatures, infantiles, inexpérimentées, issues d'un milieu social en désagrégation ! ».

De fait, notre patiente est une femme de 44 ans, vivant en couple et sans aucun problème financier.

CONCLUSION

Nous avons vu au cours de l'étude du cas de Madame H. que le déni de grossesse reste un grand mystère médical à propos duquel les études sont controversées et dont les affirmations sont parfois très différentes.

Le néonaticide qui peut s'ensuivre en est une conséquence dramatique qui mérite d'être mieux connue et officialisée afin de différencier cet événement d'un « simple » meurtre. Il est en effet une entité bien à part qui mériterait probablement des peines judiciaires différentes de celles encourues dans les meurtres de sang-froid.

Les études sont cependant très difficiles à réaliser dans ce domaine, le déni lui-même ne pouvant être étudié depuis son commencement, étant donné qu'il est inconnu de tous. De plus, il est tout à fait probable que des cas de néonaticides sur déni de grossesse total restent à jamais inconnus de la justice et du milieu médical, dans le cas où la mère réussirait à garder le secret pour toujours, rendant ainsi les chiffres biaisés.

Il semble très difficile d'effectuer de la prévention au premier niveau, toute femme pouvant être touchée. Cependant, un encadrement social de qualité semble un être un bon premier pas : l'éducation sexuelle et l'accès aisé à une contraception sont indispensables. Au second niveau, il semble raisonnable d'effectuer un test de grossesse à toute femme en âge de procréer, particulièrement si elle présente des symptômes tels que douleur abdominale, nausées, vomissements, prise de poids, règles irrégulières/anormales. Au troisième niveau, toute femme ayant déjà vécu un déni de grossesse, un avortement ou encore ayant confié un enfant à l'adoption dans le passé devrait bénéficier d'un suivi obstétrical régulier avec une sage-femme de proximité.

Le déni de grossesse devrait constituer une entité clinique à part entière, dans laquelle serait intégré le risque de néonaticide.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La prévention est essentielle. Elle commence au plus jeune âge par l'éducation sexuelle et l'information sur la contraception et continue chez des femmes adultes, particulièrement celles sans moyen de contraception. Le suivi des femmes au passé obstétrical lourd est essentiel, de même que la reconnaissance de l'existence du déni de grossesse.

RÉFÉRENCES

1. Janati Idrissi, M, Dany L, Libert M. Représentations sociales du déni de grossesse chez des professionnels et futurs professionnels de maternité de la métropole lilloise. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2014 ; 62 : 195-202. doi : 10.1016/j.neurenf.2013.09.002.
2. Sandoz, P. A systemic explanation of denial of pregnancy fitting clinical observations and previous models. *Peerj* 2015 ; doi : 10.7287/peerj.preprints.1114v1.
3. Chaulet S, Juan-Chocard A.-S, Vasseur S, Hamel J.-F, Duverger P, Descamps P *et al.* Le déni de grossesse : étude réalisée sur 75 dossiers de découverte tardive de grossesse. *Annales Médico-Psychologiques* 2013 ; 171 : 705-709. doi : 10.1016/j.amp.2013.06.004.
4. Tronche A.-M, Villemeyre-Plane M, Brousse G, Lorca P.-M. Du déni de grossesse au néonaticide : hypothèses diagnostiques autour d'un cas. *Annales Médico-Psychologiques* 2007 ; 165 : 671-675. doi : 10.1016/j.amp.2007.08.016.
5. Dayan J, Bernard A. Déni de grossesse, infanticide et Justice. *Annales Médico-Psychologiques* 2013) ; 171 : 494-498. doi : 10.1016/j.amp.2013.05.019.
6. Struye A, Zdanowicz, N, Ibrahim C, Reynaert C. Can denial of pregnancy be a denial of fertility ? A case discussion. *Psychiatria Danubina* 2013 ; 25 (Suppl. 2) : 113-117.
7. Perret A, Adam C. *L'infanticide à la lumière du déni de grossesse : Analyse du récit médiatique de l'affaire Jessica Bily (2010)*. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en criminologie. Université Catholique de Louvain-la-Neuve, Ecole de criminologie, 2011.
8. Seigneurie A.-S, Limosin, F. Déni de grossesse et néonaticide : aspects cliniques et psychopathologiques. *La revue de médecine interne* 2012 ; 33 : 635-639. doi : 10.1016/j.revmed.2012.07.013.
9. DSM-IV. Text revision. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Paris : Masson ; 2004
10. Beernaert, MA, Tulkens F, Vandermeersch, D. *Code pénal*. 11e éd. Bruxelles, Bruylant, 2009.
11. Jacob Alby V, Quaderi A, Védie C. Le déni de grossesse relève-t-il d'une maladie mentale? *Annales Médico-Psychologiques* 2014; 172 : 382-386. doi : 10.1016/j.amp.2014.05.001.

AFFILIATIONS

- 1 Université catholique de Louvain, Unité de Psychosomatique du Centre Hospitalier Universitaire de Mont-Godinne, 5530 Yvoir, Belgique

Correspondance

AMÉLIE JOSSET

Étudiante
Université catholique de Louvain
Faculté de médecine et médecine dentaire
amelie.josset@student.uclouvain.be

Control inflammation¹

when you need it most



SOLU-MEDROL	Prix public
Act-O-Vial 40 mg x 1 ml	€ 9,09
Act-O-Vial 40 mg x 1 ml x 3	€ 16,42
Act-O-Vial 125 mg x 2 ml	€ 15,59
500 mg poudre + 1 x 7,8 ml solv.	€ 42,39
1000 mg poudre + 1 x 15,6 ml solv.	€ 69,67
S.A.B. 1 x 40 mg poudre + 1 x 1ml	€ 9,09
S.A.B. 3 x 40 mg poudre + 3 x 1ml	€ 16,42
S.A.B. 1 x 125 mg poudre + 1 x 2ml solv.	€ 15,59

Solu
Medrol®

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : SOLU-MEDROL 40 mg – 125 mg – 250 mg Solution injectable ; SOLU-MEDROL 500 mg – 1000 mg – 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable ; SOLU-MEDROL S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) 40 mg – 125 mg – 500 mg – 1000 mg – 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable (méthylprednisolone). **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** La substance active de SOLU-MEDROL est la méthylprednisolone. Elle est présente sous forme de succinate sodique de méthylprednisolone. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **Solution injectable :** système Act-O-Vial : SOLU-MEDROL 40 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL 125 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 125 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL 250 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 250 mg de méthylprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable :** SOLU-MEDROL 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 500 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 1000 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 2000 mg de méthylprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable (sans alcool benzyllicus) :** SOLU-MEDROL S.A.B. 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 125 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 500 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 1000 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 2000 mg de méthylprednisolone. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Chaque conditionnement contient une poudre stérile pour injection et une solution stérile. **Administration intraveineuse et intramusculaire.** **4.1. Indications thérapeutiques :** Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont administrés comme traitement de substitution. **Traitement anti-inflammatoire.** **Affections rhumatismales :** Comme adjuvant pour une utilisation brève (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de : Ostéo-arthrite post-traumatique ; Synovite dans l'ostéo-arthrite ; Arthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite rhumatoïde juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire) ; Bursite aiguë et subaiguë ; Epicondylite ; Ténosynovite aseptique aiguë ; Arthrite goutteuse aiguë ; Arthrite psoriasique ; Spondylarthrite ankylosante. **Collagénoses (maladies des complexes immuns) :** Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de : Lupus érythémateux systémique (et néphrite auto-immune) ; Cardite rhumatismale aiguë ; Dermatomyosite systémique (polymyosite) ; Polyarthrite noueuse ; Syndrome de Goodpasture. **Affections dermatologiques :** Pemphigus ; Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson) ; Dermite exfoliative ; Dermite herpétiforme bulleuse ; Dermite séborrhéique grave ; Psoriasis grave ; Mycosis fongique ; Urticaire. **Affections allergiques :** Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne pas réagissant aux traitements conventionnels adéquats, en cas de : Asthme bronchique ; Dermite de contact ; Dermite atopique ; Maladie sérique ; Rhinite allergique saisonnière ou chronique ; Allergie médicamenteuse ; Urticaire après transfusion ; Œdème aigu non-infecté de la glotte (l'adrénaline est le médicament de premier choix). **Affections oculaires :** Affections oculaires graves, aiguës et chroniques de nature allergique et inflammatoire, telles que : Herpès zoster ophtalmique ; Jritis, iridocyclite ; Chorioréinite ; Juvérite postérieure diffuse et choroidite ; Névrite optique ; Ophtalmie sympathique. **Troubles gastro-intestinaux :** Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de : Colite ulcéreuse (traitement systémique) ; Entérite régionale (traitement systémique). **Affections respiratoires :** Sarcidose pulmonaire ; Bérilliose ; Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec l'administration simultanée de médicaments antituberculeux adéquats ; Syndrome de Loeffler, ne répondant pas à d'autres traitements ; Pneumonie d'aspiration. **Etats œdémateux :** Pour induire une diurèse ou une rémission de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique, sans urémie, de type idiopathique ou consécutif au lupus érythémateux. **Traitement immunosuppresseur :** Transplantation d'organes. **Traitement d'affections hématoLOGIQUES et oncologiques :** Affections hématoLOGIQUES : Anémie hémolytique acquise (auto-immune) ; Purpura thrombocytopenique idiopathique chez l'adulte (exclusivement I.V. ; l'administration I.M. est contre-indiquée) ; Thrombocytopenie secondaire chez l'adulte ; Erythroblastopénie (RBC anemia) ; Anémie hypoplasique congénitale (érythroïde). **Affections oncologiques :** Pour le traitement palliatif de : Leucémies et lymphomes chez les adultes ; Leucémies aiguës chez les enfants. **Divers :** Système nerveux : Œdème cérébral dû à une tumeur primaire ou métastatique et/ou liée à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie ; Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques ; Traumatisme aigu de la moelle épinière. Le traitement doit commencer moins de huit heures après le traumatisme. Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en combinaison avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate. Trichinose avec implication neurologique ou myocardique. Prévention de nausées et de vomissements à la suite d'un traitement chimiothérapeutique du cancer. **Troubles endocriniens :** Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire. Insuffisance corticosurrénalienne aiguë : Pour ces indications, on monniera la préférence à l'hydrocortisone ou la cortisone. On pourra dans certains cas recourir aux analogues de synthèse à condition de les associer à un minéralocorticoïde. Traitement des états de choc : choc consécutif à une insuffisance corticosurrénalienne ou choc qui ne répond pas à un traitement conventionnel, en cas d'insuffisance corticosurrénalienne avérée ou suspectée (en général, l'hydrocortisone est le produit de choix. Si des effets minéralocorticoïdes sont indésirables, on peut accorder la préférence à la méthylprednisolone). Avant des interventions chirurgicales et en cas de traumatisme, chez des patients atteints d'insuffisance corticosurrénalienne connue ou en cas de réserve corticosurrénalienne douteuse. Hyperplasie surrénalienne congénitale. Thyroïdite non purulente. Hypercalcémie associée au cancer. **4.2. Posologie et mode d'administration :** La solution de succinate sodique de méthylprednisolone peut être administrée par injection I.V. ou I.M. ou par perfusion I.V. L'injection I.V. est préférable pour l'instauration d'un traitement dans les cas d'urgence. Voir tableau ci-dessous pour les posologies recommandées. Chez les nourrissons et les enfants, la dose peut être diminuée mais il vaut mieux baser la posologie sur la gravité de l'état du patient et sa réponse au traitement que sur son âge et son poids corporel. La dose ne sera pas inférieure à 0,5 mg/kg par 24 heures. **Tableau 1 : Posologies recommandées pour le succinate sodique de méthylprednisolone :** Comme adjuvant dans les états critiques : La dose conseillée s'élève à 30 mg/kg, administrée I.V. pendant une période d'au moins 30 minutes. En milieu hospitalier cette dose peut être répétée toutes 4 à 6 heures pendant 48 heures selon la nécessité clinique (voir Précautions particulières). **-PULSE-THERAPY-** en cas d'exacerbation très sévère et/ou d'échec de la thérapeutique conventionnelle utilisant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sels d'or et la pénicillamine. Les posologies suggérées sont : Arthrite rhumatoïde : 1 g I.V. par jour pendant 1, 2, 3 ou 4 jours ou 1 g I.V. par mois pendant 6 mois. Etant donné que les corticoïdes administrés à doses élevées peuvent entraîner une arythmie, ce traitement ne sera entrepris qu'en milieu hospitalier, équipé d'un électrocardiographe et d'un défibrillateur. Ce traitement doit être administré pendant une période d'au moins 30 minutes et peut être répété si une amélioration ne se manifeste pas après une semaine de traitement ou si la condition du patient le nécessite. **Prévention des nausées et vomissements à la suite d'une chimiothérapie du cancer :** Les posologies suggérées sont : Chimiothérapie à effet émétique faible à modéré 250 mg I.V. en au moins 5 minutes une heure avant, au début et à la fin de la chimiothérapie. Une phénothiazine chlorée peut être ajoutée à la première dose pour augmenter l'effet. Chimiothérapie à effet émétique sévère : 250 mg I.V. en au moins 5 minutes avec une dose adéquate de métoclopramide ou de butyrophénone une heure avant la chimiothérapie et 250 mg I.V. au début et à la fin de la chimiothérapie. **Traumatisme aigu de la moelle épinière :** Le traitement doit démarrer dans les huit heures après le traumatisme. Pour les patients chez lesquels le traitement est initié dans les 3 heures suivant le traumatisme : commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthylprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, suivant l'administration en bolus, une perfusion continue de 5,4 mg/kg par heure sera administrée pendant 47 heures. Pour la pompe d'infusion, il est préférable de choisir un site d'injection différent de l'injection en bolus. Cette vitesse d'administration de l'injection en bolus ne peut être appliquée que pour cette indication, sous monitoring électrocardiographique et avec un défibrillateur à portée de main. L'administration d'une dose élevée de méthylprednisolone en bolus par voie intraveineuse (doses de plus de 500 mg en moins de 10 minutes) peut provoquer des perturbations du rythme cardiaque, un collapsus circulatoire et un arrêt cardiaque. **Dans les autres indications :** la dose de départ variera de 10 à 500 mg selon l'état clinique. Pour le traitement de courte durée d'états graves et aigus, comme l'asthme bronchique, la maladie sérique, l'urticaire après transfusion et les exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les doses de départ jusqu'à 250 mg comprises doivent être administrées en I.V. pendant au moins 5 minutes. Les doses supérieures à 250 mg doivent être étalées sur 30 minutes au moins. Les doses ultérieures peuvent être administrées en I.V. ou en I.M. à des intervalles déterminés en fonction de la réaction et de l'état clinique du patient. La corticothérapie est un adjuvant, et non un substitut au traitement conventionnel. Après l'administration pendant plusieurs jours, la dose doit être diminuée ou le traitement doit être progressivement interrompu. Si l'on observe lors d'une affection chronique une rémission spontanée, le traitement doit être interrompu. Pendant des traitements de longue durée, il est conseillé d'effectuer régulièrement des radiographies thoraciques et des tests de laboratoire courants tels que l'analyse d'urine, la glycémie deux heures après le repas, la tension artérielle et le poids corporel. Chez les patients qui ont souffert d'un ulcère gastrique ou d'une dyspepsie grave, la radiographie du tractus gastro-intestinal supérieur est souhaitable. La surveillance médicale s'impose également en cas d'arrêt d'un traitement chronique. Pour l'administration par injection I.V. ou I.M., la solution doit être préparée suivant les instructions. **4.3. Contre-indications :** Mycoses systémiques ; Hypersensibilité à la méthylprednisolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **CONTRE-INDICATIONS RELATIVES :** Groupes à risque particuliers : Les patients qui appartiennent aux groupes à risque suivants doivent être traités sous surveillance médicale rigoureuse et pendant une période aussi courte que possible (voir également les rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables) : les enfants, les diabétiques, les patients hypertendus, et ceux qui présentent des antécédents psychiatriques, certains états infectieux tels que la tuberculose ou certaines affections virales telles que l'herpès et le zona avec des symptômes oculaires. **4.8. Effets indésirables :** Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée, mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'ailleurs inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants : **Infections et infestations :** masquage d'infections, activation d'infections latentes, infections opportunistes. **Affections du système immunitaire :** réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, avec ou sans collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, bronchospasme). **Affections endocriniennes :** syndrome de Cushing, inhibition de l'axe hypothalamo-surrénalien. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** rétention sodée, rétention aqueuse, alcalose hypokaliémique, diminution de la tolérance glucidique, manifestations de diabète sucré latent, augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémiant oraux chez les diabétiques. En comparaison avec la cortisone ou l'hydrocortisone, les effets minéralocorticoïdes sont sensiblement moins fréquents dans le cas de dérivés de synthèse tels que la méthylprednisolone. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion de calcium. **Affections psychiatriques :** Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir ; ils vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes. **Affections du système nerveux :** augmentation de la pression intracrânienne avec œdèmes papillaires (pseudotumeur cérébrale), convulsions, vertige. **Affection oculaires :** cataracte sous-capsulaire postérieure, exophtalmie. L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut provoquer un glaucome avec lésion éventuelle des nerfs optiques, et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires. Les glucocorticoïdes doivent être administrés avec prudence en cas d'herpès simple oculaire en raison du risque de perforation cornéenne. **Affections cardiaques :** insuffisance cardiaque congestive chez les patients prédisposés, rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde, arythmies. Après administration I.V. rapide de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone (plus de 0,5 g en moins de 10 minutes), des cas d'arythmie cardiaque et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque ont été signalés. Des cas de bradycardie ont été observés pendant ou après l'administration de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone et peuvent survenir quelques heures après la perfusion. Des cas de tachycardie ont également été signalés après administration de doses élevées de glucocorticoïdes. **Affections vasculaires :** hypertension, hypotension, pétéchies. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes. **Affections gastro-intestinales :** ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie, hémorragie gastrique, pancréatite, hyposphagie, perforation intestinale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** ecchymoses, peau fine et fragile. En cas d'injections sous-cutanées répétées, une atrophie locale au site d'injection peut être observée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** faiblesse musculaire, myopathie stéroïdienne, ostéoporose, nécrose aseptique. **Affections des organes de reproduction et du sein :** menstruation irrégulière. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** cicatrisation retardée, inhibition de la croissance chez l'enfant. **Investigations :** perte de potassium. Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des taux d'AST (SGOT) d'ALT (SGPT) et d'AF, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques. Bilan azoté négatif dû au catabolisme protéique, augmentation de la tension intra-oculaire, inhibition possible des tests cutanés. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** fractures par tassement vertébral, fracture pathologique, déchirure tendineuse (surtout du tendon d'Achille). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 277553F12, 277577F12, 2775193F12, 2775102F12, 2775103F12, 2775138F12, 2775173F12, 2775174F12, 2775196F12, 2775197F12, 2775198F12. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** A. Date de première autorisation : 23 décembre 1966 ; B. Date de renouvellement : 10. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 06/2015. **STATUT DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale.

REMISE DES PRIX ET BOURSES 2015

Le professeur Vincent Blondel
recteur de l'Université catholique de Louvain

Le professeur Jacques Melin
vice-recteur du secteur des sciences de la santé

Le professeur Pierre Gianello
*coordinateur à la recherche du secteur
des sciences de la santé*

Le professeur Frédéric Thys
*directeur médical ad interim
des Cliniques universitaires Saint-Luc*

Monsieur Renaud Mazy
*administrateur délégué
des Cliniques universitaires Saint-Luc*

Monsieur Baudouin Meunier
*administrateur délégué
du CHU Dinant Godinne UCL Namur*

Le professeur Patrick De Coster
*directeur général du CHU Dinant Godinne
UCL Namur*

ONT L'HONNEUR
DE VOUS INVITER

LE JEUDI
3 DÉCEMBRE 2015
À 17H30

À LA REMISE
DES PRIX ET
BOURSES
SUIVIE D'UN COCKTAIL

DÉCERNÉS PAR
LE SECTEUR DES SCIENCES
DE LA SANTÉ

ADRESSE DU JOUR
AUDITOIRE MAISIN
AUDITOIRES CENTRAUX
AVENUE E. MOUNIER, 51
1200 BRUXELLES

RSVP AU PLUS TARD LE
27.11.2015
ELEANOR HOUTART:
02 764 41 28
eleanor.houtart@uclouvain.be

Le prix Perdieus-Petit
au professeur Patrice Forget

Le prix Van de Velde
à Madame Fabienne Danhier

Le prix du secteur des sciences de la santé
au professeur Jean-François Denef

La bourse de la Fondation de Vooght
au docteur Frank Aboubakar

La bourse de la Fondation médicale
M. Horlait-Dapsens
au docteur Marta Safronova

La bourse de la Fondation Salus Sanguinis
à Madame Emilie Leroy

Les bourses du patrimoine

LA RECHERCHE FONDAMENTALE ET CLINIQUE RÉCOMPENSÉE

Chaque année, les autorités du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL, sous la présidence du Vice-Recteur, le professeur Jacques Melin, ont le plaisir de mettre à l'honneur plusieurs chercheurs et cliniciens pour leurs travaux de recherche cliniques et fondamentaux. Ces travaux sont ainsi couronnés par plusieurs prix qui sont pour la plupart issus de généreux donateurs. Ces donateurs ont souvent proposé une thématique de recherche qu'ils souhaitent voir récompensée, mais en laissant aux autorités le soin d'analyser les dossiers de candidature et la responsabilité de désigner les lauréats. En l'occurrence, ce sont les membres du Conseil de Recherche du secteur qui analysent ces dossiers sur base de critères scientifiques. Pas moins d'une trentaine de candidats avaient préalablement soumis leur dossier. Le 3 décembre 2015, ce sont ainsi 6 prix et 15 bourses du Patrimoine qui ont été décernés. Lors de la cérémonie organisée sur le site universitaire de Louvain-en-Woluwe, chaque lauréat a brièvement présenté ses travaux.

Pr Emmanuel Hermans
Maître de cérémonie



LA BOURSE SALUS SANGUINIS



La Fondation Salus Sanguinis attribue annuellement un mandat de recherche à un candidat développant ses travaux dans le **domaine de l'hématologie**.

Membres jury : N. Delzenne, Ph. Gailly, P. Gianello, V. Grégoire, J. Melin et les donateurs

Ce soutien porte aussi le nom de bourse de la fondation Guillaume FRANQUI – Lucienne DE ROOVER. Cette année, ce soutien est attribué à **Madame Emilie Leroy**. Elle a une formation initiale en Sciences biomédicales à l'Université de Liège. Elle a ensuite entrepris une **thèse de doctorat à l'Institut De Duve** et l'Institut Ludwig pour la recherche sur le cancer, dans l'Unité de Transduction du Signal et Hématologie Moléculaire sous la responsabilité du Pr **Stefan Constantinescu**, où elle s'intéresse à comprendre les mécanismes moléculaires responsables des néoplasies myéloprolifératives. Ses travaux sont déjà bien avancés depuis quelques années et la bourse Salus Sanguinis lui **permettra de finaliser sa thèse de doctorat à l'UCL**.

LE PRIX CLÉMENT PERDIEUS ET CÉCILE PETIT



Le Prix Clément Perdieus et Cécile Petit **récompense** les travaux de **recherche sur le cancer**.

Membres jury : N. Delzenne, Ph. Gailly, P. Gianello, V. Grégoire, et J. Melin

Le lauréat de ce prix est le Professeur Patrice Forget, récompensé pour ses travaux concernant **l'étude des réponses immunes et inflammatoires dans le contexte périopératoire et en particulier en chirurgie oncologique**. Patrice Forget est médecin. Depuis l'obtention de son diplôme de **spécialiste en anesthésiologie en 2009**, il est rattaché au département d'anesthésiologie des Cliniques universitaires Saint Luc. Au cours des cinq dernières années, il a réussi à **mener de front sa carrière de clinicien, une activité de recherche fondamentale et une implication dans l'enseignement**. Il a défendu une thèse de doctorat en 2013. Il est aujourd'hui professeur clinique, chef de Clinique adjoint et chef de Bloc Opératoire à Saint Luc. Il est également investigateur principal dans l'Institute of Neuroscience, où il s'implique dans les recherches fondamentales. C'est précisément **cet investissement en recherche fondamentale** qui est aujourd'hui couronné par le prix Clément Perdieus et Cécile Petit.

LE PRIX DU SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ



Le prix du Secteur des Sciences de la Santé est un prix prestigieux qui **ne récompense pas un travail de recherche particulier**, mais qui **met à l'honneur une personnalité du secteur** qui s'est distinguée de **par son investissement** au sein du Secteur Sciences de la Santé.

Membres jury : P. Gianello, J. Melin, les doyens des Facultés
et les présidents d'Instituts du Secteur.

Le prix 2015 est décerné au professeur Jean-François Deneff, sur base d'une proposition du Pr Dominique Vanpee, Doyen de la Faculté de Médecine et de Médecine dentaire. **Investissement, disponibilité, rigueur, honnête intellectuelle, courage dans l'adversité et humanité** sont les principales qualités que Dominique Vanpee souligne lorsqu'il présente celui qui rayonne sur le Secteur depuis plus de trente années. Aujourd'hui coordinateur sectoriel à l'enseignement et responsable du centre de développement pédagogique, on ne compte plus les fonctions à responsabilités exercées par Jean-François Deneff pendant ces années telles que président de la Commission d'enseignement du Conseil Académique, président du Conseil Scientifique du fond de développement pédagogique, président de l'École des Sciences Biomédicales, **prorecteur de l'UCL pour les affaires médicales**. Personnalité académique à part entière, il a réussi à combiner ces rôles clefs pour l'institution avec ses activités de recherche et d'enseignement. Ses travaux de **recherche concernant les pathologies de la thyroïde** font l'objet de plus de 80 articles originaux dans des revues scientifiques internationales. Il est aussi promoteur ou co-promoteur d'une quinzaine de thèses de doctorat et ses travaux ont été couronnés par plusieurs prix et distinctions honorifiques belges ou étrangères. Dans le domaine de la pédagogie, **il a partagé son expertise en histologie avec des milliers d'étudiants**. Son intérêt pour la pédagogie dépasse largement ses propres enseignements et il fut un véritable pionnier dans l'introduction des nouvelles technologies de l'information dans l'enseignement en médecine, en Belgique et à l'étranger.

LA BOURSE DE LA FONDATION WILLY ET MARCY DE VOOGHT



La Bourse de la Fondation Willy et Marcy de VOOGHT **a pour objet de soutenir un jeune médecin diplômé de l'UCL**, qui se destine à une **carrière de recherche**.

Membres jury : N. Delzenne, Ph. Gailly, P. Gianello, V. Grégoire,
et J. Melin

Cette année, la bourse est attribuée au Docteur Frank Aboubakar. **Diplômé de l'UCL en 2010, le brillant lauréat poursuit sa formation en Pneumologie dans le réseau UCL-Saint Luc** et depuis deux ans, il réalise une thèse de doctorat en sciences biomédicales et pharmaceutiques au sein du laboratoire de Pneumologie de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique. Il s'intéresse ainsi à de **nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge pharmacologique de cancers pulmonaires à petites cellules**.

LA BOURSE DE LA FONDATION MÉDICALE MATHILDE HORLAI-DAPSENS



La Fondation Mathilde Horlait-Dapsens attribue annuellement **une bourse destinée au perfectionnement d'un jeune médecin**. Elle soutient le lauréat dans la **poursuite de sa formation ou sa recherche** dans un centre spécialisé en Belgique ou à l'étranger.

Membres jury : N. Delzenne, Ph. Gailly, P. Gianello,
V. Grégoire, J. Melin et les donateurs

La bourse récompense cette année madame le Docteur Marta Safranova. Marta Safranova est médecin, spécialisée en **radiologie**, en **Neuroradiologie** et également en **neuroradiologie pédiatrique**, des expertises acquises au travers de formations qu'elle a partagées entre la Belgique et le Portugal. Depuis 2013, et tout en conservant une activité clinique, elle a entamé une thèse de doctorat sur **l'imagerie de l'hypoxie tumorale**. Elle établit ainsi des liens entre la recherche fondamentale et la clinique. C'est pour la soutenir dans la poursuite de ce mi-temps en recherche que la bourse lui est attribuée.

LE PRIX PAUL VAN DE VELDE



Le prix Van De Velde a pour objet de **couronner** un travail de recherche original et récent dans **le domaine du développement des nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques**.

Le prix est attribué cette année à Fabienne Danhier. Diplômée **pharmacien** en 2004, et **pharmacien d'industrie** un an plus tard, Fabienne Danhier a ensuite réalisé une **thèse de doctorat en Pharmacie galénique** dans le Louvain Drug Research Institute où elle s'est d'emblée **intéressée aux nanosystèmes et leur utilisation dans l'optimisation des traitements anti tumoraux**. Elle a ensuite poursuivi son parcours en recherche en **qualité de chercheur post-doctoral** toujours dans le domaine des **nanosciences**. Aujourd'hui **chargée de recherche du FNRS**, elle s'intéresse aussi à l'utilisation de **ces outils dans un but diagnostique où l'idée est également d'analyser le microenvironnement tumoral**. Ce sont ces travaux qui sont aujourd'hui récompensés par le prix Van De Velde.

LES BOURSES DU PATRIMOINE

Ces bourses ont pour objectif de permettre de poursuivre à temps plein un programme de recherches dans un laboratoire du Secteur des Sciences de la Santé. Ces bourses sont octroyées à des doctorant(e)s en fin de thèse.

Membres jury : N. Delzenne, Ph. Gailly, P. Gianello, V. Grégoire, et J. Melin

Chaque année, le Secteur des Sciences de la Santé **dégage les fonds nécessaires** pour soutenir de jeunes chercheurs dans la **poursuite de leurs travaux de recherche** au sein de laboratoires du secteur. Il s'agit la **plupart du temps de doctorants** qui sont ainsi soutenus afin de **mener à bien leur projet de thèse de doctorat**. Cette année, 15 dossiers ont ainsi été retenus par le jury et seront financés par ces bourses du Patrimoine.

Les lauréats des Bourses du patrimoine 2015 sont :

1. Ahalieyah ANANTHARAJAH, diplômée en sciences pharmaceutiques de l'Université catholique de Louvain, projet : « Contribution to the understanding of Pseudomonas aeruginosa virulence in search of innovative therapeutic approaches », promoteur Françoise VAN BAMBEKE, Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire (Louvain Drug Research Institute)
2. Cécile AUGEREAU, diplômée de l'Ecole d'ingénieurs en Biotechnologies, Ecole Nationale Supérieure de Technologie des Biomolécules de Bordeaux, projet: « Rôles des microRNAs et du facteur de transcription HNF6 dans l'initiation de l'adénocarcinome pancréatique », promoteur Patrick JACQUEMIN, Liver and pancreas differentiation Unit (Institut de Duve)
3. Caroline BARBÉ, diplômée en sciences de la motricité, orientation éducation physique de l'Université catholique de Louvain, projet : « Mécanismes de l'hypertrophie musculaire induite par l'inhibition de la myostatine (Mstn) », promoteur Jean-Paul THISSEN, Unité d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition (Institut de Recherche Expérimentale et Clinique)
4. Perrine COCHEZ, diplômée en Sciences Biomédicales de l'Université catholique de Louvain, projet : « Caractérisation des mécanismes de production de l'IL22 par les cellules du système immunitaire inné ou adaptatif », promoteur Laure DUMOUTIER, Unité de Médecine expérimentale (Institut de Duve)
5. Géraldine DE PRETER, diplômée en Sciences Biomédicales de l'Université catholique de Louvain, projet : « Metabolic plasticity in cancer cells: Involvement in the processes of proliferation and response to radiotherapy », promoteur Bernard GALLEZ, Biomedical Magnetic Resonance Unit (Louvain Drug Research Institute)
6. Olivier DEBOBBELEER, diplômé en Sciences Biomédicales de l'Université catholique de Louvain, projet : « Etude du rôle de la protéine GARP dans l'activation du TGF-beta latent par les lymphocytes T régulateurs humains », promoteur Sophie LUCAS, Unité de Génétique cellulaire (Institut de Duve)
7. Anne-Sophie DELMARCELLE, diplômée en Sciences Biomédicales de l'Université catholique de Louvain, projet : « Endothelial cells and BMP signaling control thyroid folliculogenesis via basement membrane assembly », promoteur Christophe PIERREUX, Unité de Biologie cellulaire (Institut de Duve)
8. Céline DEMAREZ, diplômée en Sciences Biomédicales de l'Université catholique de Louvain, projet : « Contrôle de la différenciation des cellules hépatiques par les microARN », promoteur Frédéric LEMAIGRE, Liver and pancreas differentiation Unit (Institut de Duve)
9. Alessandro GALLO, diplômé en Laurea Magistrale in Neurobiologia de l'Università degli studi di Pavia, projet : « Neurobiological investigations into the role of vasoactive intestinal peptide in the transition from acute to chronic pain », promoteur Emmanuel HERMANS, Pôle cellulaire et moléculaire (Institute of Neuroscience)
10. Clément GAMBELLI, diplômé en Éducation physique de l'Université catholique de Louvain, projet : « L'effet de la gravité sur le contrôle moteur des réceptions dans le saut », promoteur Bénédicte SCHEPENS, Pôle Système et Cognition (Institute of Neuroscience)
11. Juliette LAMY, diplômée en Biochimie et biologie moléculaire et cellulaire de l'Université catholique de Louvain, projet : « Implication du récepteur AHR activé par les métabolites du tryptophane dans la réponse immunitaire anti-tumorale », promoteur Etienne DE PLAEN, Institut de Duve et Institut Ludwig

12. Tian LUO, diplômée en Engineering de Shanghai Jiao Tong University, projet : « Pulmonary delivery of novel paclitaxel formulations for improved therapy of lung cancer », promoteur Rita VANBEVER, Advanced Drug Delivery and Biomaterials (Louvain Drug Research Institute)
13. Florence POLET, diplômée en Sciences pharmaceutiques de l'Université catholique de Louvain, projet : « Formation of immune complexes in response to radiotherapy : implications for tumor angiogenesis and metastatic progression », promoteur Olivier FERON, Pôle de Pharmacologie et de Thérapeutique (Institut de Recherche Expérimentale et Clinique)
14. Eliza STARCZEWSKA, diplômée en Biotechnology de l'University of Gdansk, projet : « Study of mechanisms involved in the potentiation of anticancer action of nucleoside analogs by aphidicolin », promoteur Françoise BONTEMPS, Biochimie-Recherche métabolique (Institut de Duve)
15. Anne VAN STEENBERGEN, diplômée en Sciences pharmaceutiques de l'Université catholique de Louvain, projet : « Elucidation de la voie de signalisation et du contrôle du co-transport sodium-glucose (SGLT) dans le cœur », promoteur Christophe BEULOYE, Pôle de recherche cardiovasculaire (Institut de Recherche Expérimentale et Clinique)



- | | | |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 Madame Cécile AUGEREAU | 7 Monsieur Olivier DEDOBBELEER | 13 Madame Géraldine DE PRETER |
| 2 Madame Anne VAN STEENBERGEN | 8 Madame Eliza STARCZEWSKA | 14 Monsieur Clément GAMBELLI |
| 3 Madame Florence POLET | 9 Pr Jacques Melin | 15 Madame Anne-Sophie DELMARCELLE |
| 4 Pr Pierre GIANELLO | 10 Madame Ahalieyah ANANTHARAJAH | 16 Madame Céline DEMAREZ |
| 5 Madame Tian LUO | 11 Madame Perrine COCHEZ | |
| 6 Madame Caroline BARBÉ | 12 Madame Juliette LAMY | |



REMISE DES PRIX ET BOURSES 2016

L'appel à candidature pour les prix 2016 est déjà lancé.

Les dossiers devront être introduits pour le **31 mai 2016**.

Règlements et informations : <http://www.uclouvain.be/1782.html>

- **Prix - L. et M. Delsaux-Champy** : Travaux de recherche sur la prévention, le traitement ou la physiopathologie de maladies cardio-vasculaires ou cancéreuses
- **Prix - Dr Jean-Oscar Maes** : Travaux de recherche sur le cancer
- **Bourse - Fondation M.Horlait-Dapsens** : Bourse de perfectionnement pour jeunes médecins
- **Bourse - Fondation Salus Sanguinis** : Travaux de recherche en hématologie
- **Mandats du "Patrimoine"** : Bourse ou mandat destiné à poursuivre à temps plein un programme de recherches (en particulier un doctorat) dans un laboratoire du Secteur des Sciences de la Santé

13e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 19 mars 2016
Auditoire Roi Baudouin B
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles



8h30: Accueil

9h00: **Introduction**
Pr D. Maiter (CUSL)

Grande Conférence de Diabétologie

Modérateur: Dr V. Preumont

9h:10 **Le traitement de l'hypertension artérielle
chez le patient diabétique**
Pr J.-M. Halimi (CHU - Tours)

Session de Diabétologie et Nutrition

Modérateur: Pr B. Vandeleene

9h45: **Guidelines dans le traitement des
dyslipidémies: un choix raisonné?**
Pr O. Descamps (Hôpital de Jolimont)

10h10: **Les marqueurs de l'équilibre
glycémique: quel rapport coût-
bénéfices?**
Pr M.P. Hermans (CUSL)

10h35: Pause café & visite de l'exhibition

Modérateur: Dr A. Loumaye

11h00: **Les sucres dans l'alimentation:
Impact métabolique pour notre santé**
Pr J.-P. Thissen (CUSL)

11h:25 **Des bactéries pour traiter le diabète?**
Pr P. Cani (CUSL)

XXIIe Lecture AE Lambert (avec le soutien du groupe de recherche Servier)

Modérateur : Pr M.P. Hermans

11h:50 **Inhibiteurs-PCSK9: de Machecoul à la
Big Pharma!**
Pr M. Krempf (CHU - Nantes)

12h30: Lunch & visite de l'exhibition

Grande Conférence d'Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maiter

14h:00 **Que faire devant un taux de
parathormone élevé?**
Pr J.-C. Souberbielle (Hôpital Necker -
Paris)

Session de Pathologie Thyroïdienne

Modérateur : Dr C. Burlacu

Mise à jour de la prise en charge du nodule thyroïdien :

14h:35 **L'approche clinique**
Pr Ch. Daumerie (CUSL)

15h00: **L'approche de l'échographie et la
classification TIRADS**
Pr E. Coche & Dr D. Millon (CUSL)

15h30: **L'apport de la cytologie**
Dr A. Camboni (CUSL)

15h50: **Table ronde**

16h00: **Clôture**

Inscription pour le 10 mars 2016 : 40,00 € - livre des conférences & lunch inclus
Gratuit pour les MACCS et paramédicaux

Informations : Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles
☎ 02/764 54 74 ☎ 02/ 764 54 18 ✉ roxane.lecocq@uclouvain.be

Accréditations : **Matin (Diabétologie): Ethique & économie (rubrique 6): accordée pour 3 CP**
Après-midi (Endocrinologie & thyroïde): réunion nationale (rubrique 3): demandée



MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

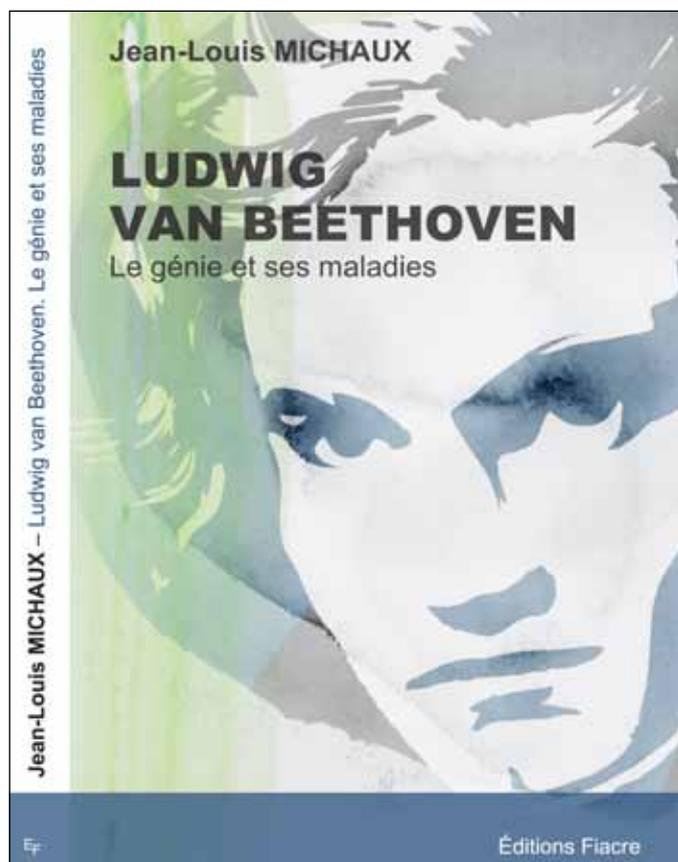
REFERENCES

Facultés de médecine: Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

Journaux: European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.

LES RELIQUES DE BEETHOVEN

J.-L. Michaux



Le Beethoven nouveau est arrivé...

Cet essai sur la vie de Beethoven retrace, au jour le jour, le quotidien du musicien et aborde, en parallèle, les graves problèmes de santé qui ont émaillé l'existence de ce célèbre handicapé. Ce livre, présentation originale de l'histoire du compositeur, actualise les données récentes sur les causes de son décès. Il représente le seul document en langue française qui relate les recherches scientifiques menées sur ses reliques au cours de ces dernières années.

Dans l'adversité de la vie, Beethoven s'est montré le plus grand. Cahoté dans son enfance, responsabilisé dès son adolescence, il a eu foi dans l'avenir ; tourmenté par une surdité, accablé par la maladie, il a cru dans sa destinée ; indompté dans sa personnalité, républicain et orgueilleux, il fut noble par son esthétisme musical ; incompris dans ses dernières créations, délaissé par Vienne, il a imposé son génie et nous a légué des œuvres immortelles.

Cet ouvrage s'interroge sur le lien entre ses déchéances physiques et sa créativité musicale.

Jean-Louis Michaux, médecin et écrivain, est professeur émérite de médecine de l'université catholique de Louvain. Étève, puis confrère de Jean Bernard, il a travaillé pendant plus de quarante ans à ses côtés. Ses travaux sur la leucémie lui valurent une reconnaissance internationale. Il est, depuis 2004, correspondant étranger et vient d'être promu associé étranger de l'Académie nationale de médecine.

Après *Le cas Beethoven*, couronné par l'Académie française, *Solitude Bartók*, couronné par l'Académie royale de médecine de Belgique, *L'autopsie de Mozart* et *L'énigme Schubert*, couronné par l'Académie royale de langue et de littérature françaises de Belgique, Jean-Louis Michaux a publié, aux Éditions Fiacre, *Renaissance. Le périlleux parcours d'un médecin opéré du cœur*.

Prix : 22 euros
ISBN : 978-2-917231-54-8

www.editions-fiacre.fr

LE XXI^E SIÈCLE

Le ravissement pour la musique de Beethoven ne s'est pas amenuisé au cours des siècles et l'empathie pour cette personnalité tourmentée n'a certes pas diminué. De plus, la compassion pour ses problèmes de santé s'est d'autant plus avivée que des mystères ont perduré tant sur l'origine de sa surdité que sur les causes de son décès.

Les reliques du Maître offraient des ouvertures nouvelles pour investiguer ces zones d'ombre. Leur résurgence de nulle part et leur arrivée aux États-Unis dans la dernière décennie du XX^e siècle orientaient la démarche vers des recherches modernes dans l'espoir de percer ces énigmes.

Des experts de grande valeur et de larges connaissances y ont apporté leur contribution. Des résultats inattendus se sont fait jour ; des conclusions – parfois hâtives – ont cherché à s'imposer. D'autres chercheurs sur la base de données contraires ont créé la controverse. Leur interprétation les a conduits à rejeter les conclusions des premières études. S'en sont suivies des polémiques d'experts.

Le dessein de cette nouvelle partie de l'histoire médicale de Beethoven cherche à actualiser les données récentes sur les problèmes de santé du musicien, leur apporter des explications, les interpréter et les intégrer dans les connaissances anciennement établies.

CHAPITRE 1 LES RELIQUES DU MAÎTRE

Les cheveux

En ce mardi après-midi du 27 mars 1827, une ambiance de recueillement nappait une Vienne en butte à un hiver qui s'attardait. Son célèbre musicien s'en était allé. Une foule émotionnée et curieuse se pressait devant la *Schwarzspanierhaus* pour rendre un dernier hommage au grand compositeur. Sa dépouille qui avait été autopsiée le matin même reposait sur un lit mortuaire dans son cabinet de travail ; l'imposant piano à queue, offert par ses amis anglais, sur lequel traînaient encore quelques partitions avait été poussé dans un coin de la pièce. Parmi tous ces visiteurs émus, Ferdinand Hiller accompagné de son maître

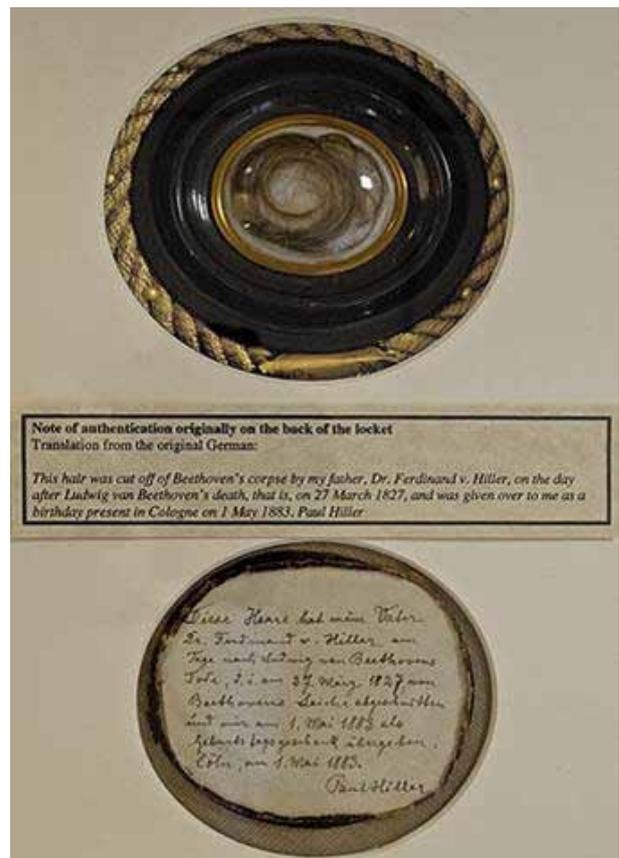
Johann Nepomuk Hummel, l'élève choyé de Mozart, se distinguait par son jeune âge. Dès la connaissance de l'état de santé inquiétant du compositeur, ces deux admirateurs et très proches du malade mourant s'étaient déplacés à Vienne pour venir le saluer, et cela à plusieurs reprises dans les jours précédents. Ce dernier contact qui s'exprimait dans un silence affecté traduisait leur attachement au musicien de génie. Au terme de cette ultime visite, et comme l'autorisait la coutume, le jeune Hiller coupa une mèche de cheveux du Maître et se retira remué à la vue de ce corps éteint. Il conserva avec égard ce bien précieux.



Qui était Ferdinand von Hiller ? Né dans une famille juive fortunée, l'enfant montrait, dès son tout jeune âge, des dons exceptionnels pour la musique ce qui lui valut de devenir, à l'âge de treize ans, l'élève de Hummel. Pianiste doué autant que compositeur précoce, il fut amené à voyager et se faire apprécié à Paris où il côtoya Chopin, Berlioz et d'autres musiciens de l'époque. À la mort de son père, il revint en Allemagne et mena une brillante carrière comme chef d'orchestre. Il rencontra sa future femme, Antolka Hogé, une très jolie cantatrice, *La Bella Polacca*, au cours d'un séjour en Italie en 1840 ; après leur mariage, ils se convertirent au protestantisme. Ses créations musicales de l'opéra et de la musique religieuse le rendirent célèbre et le conduisirent à voyager dans toute l'Europe. C'est à Cologne où il fonda et dirigea le Conservatoire de musique qu'il décéda à l'âge de 74 ans.

Son fils, Paul Hiller, né à Paris en 1853, devint chanteur puis critique musical au *Rheinische Zeitung* à Cologne. Il épousa Sophie Lion une cantatrice juive ; ils eurent deux fils : Edgard né en 1906 et Erwin en 1908. À l'occasion de son trentième anniversaire le 1^{er} mai 1883, le père Ferdinand lui offrit le médaillon contenant les cheveux de Beethoven. L'histoire nous apprend qu'il en prit grand soin : en 1911 il le confia à un antiquaire réputé de Cologne, Hermann Grosshenning, en vue de vérifier l'étanchéité de cette pièce de joaillerie ; à cette occasion l'heureux héritier inscrivit sur un document joint au médaillon : « Ces cheveux ont été coupés du corps de Beethoven par mon père, Dr

Ferdinand v. Hiller, le jour suivant le décès de Ludwig van Beethoven, soit le 27 mars 1827. Ce présent m'a été offert comme cadeau d'anniversaire à Cologne le 1^{er} mai 1883. » Après quoi cette relique réintégra la chambre forte de la banque. Paul Hiller décéda en 1934, période marquée par la montée du nazisme et de l'antisémitisme en Allemagne. Le devenir de la famille Hiller est resté mal précisé et incertain : pour certains biographes les Hiller semblèrent être restés à Cologne bien que le registre de la population ne les mentionnait plus. Cette période des années trente fut marquée en Allemagne nazie par la persécution croissante et impitoyable des Juifs ce qui les poussèrent à s'expatrier : certains vers l'Europe de l'Ouest, d'autres vers l'Amérique du Nord.



La relique réapparut en octobre 1943 à Gilleleje ; elle avait été remise au docteur Kay Alexander Fremming, médecin praticien de ce port de pêche danois, en témoignage de gratitude et de remerciement pour l'aide secourable apportée à des Juifs poursuivis par les Nazis. Cette petite ville portuaire située à l'extrémité nord de l'île de Seeland servait de transit pour s'enfuir vers la Suède - pays neutre - distante seulement de quelques dix milles marins. Grâce à cette voie de nombreux Juifs se sauvèrent vers la liberté, d'autres furent malheureusement rattrapés par la Gestapo entraînée à leurs recherches et conduits vers les camps de concentration. Le devenir des Hiller mit un long temps avant d'être précisé.

Sans descendance naturelle les Fremming, adoptèrent une petite française du nom de Michèle de Rybel, âgée

de six ans, qui s'était réfugiée au Danemark. Au décès de ses parents adoptifs cette jeune femme devenue par son mariage Michèle Larsen se trouva la dépositaire de l'inestimable médaillon. En proie à des difficultés financières elle chercha à le revendre et s'adressa à l'agence Sotheby de Copenhague. Un scepticisme bien compréhensible fut la première réaction de ces antiquaires, devant cet objet pour le moins énigmatique et inattendu. Une expertise et l'avis de la maison-mère londonienne furent sollicités. Rassurée par les précisions apportées par les experts sur l'origine de ces cheveux la maison de ventes Sotheby accepta de l'inscrire sur la liste des objets à vendre. À la vente aux enchères du 1^{er} décembre 1994, le médaillon fut acquis pour 3.600 livres sterling par des acheteurs américains anonymes.

La disparition de la famille Hiller entraîna de larges recherches. Les archivistes de Yad Vashem (Yad Vashem : Institut Commémoratif des Martyrs et des Héros de la Shoah établi en 1953 par une loi du Parlement israélien visant à commémorer les six millions de Juifs assassinés par les nazis) assurèrent que ni la mère Hiller ni ses deux fils ne périrent dans des camps de concentration ou d'extermination. Il semblait certain également qu'aucun membre de la famille Hiller ne se soit réfugié au Danemark. Par contre les services de recherche de la Croix Rouge précisèrent qu'Erwin s'était embarqué à Brème sur un paquebot en partance vers les États-Unis le 16 juin 1948. Chose étrange, aucune personne de cette identité ne sembla être arrivée à New York ! Quant à son frère Edgard, il passa les années de guerre en Suisse et de retour à Hambourg en Allemagne il se suicida en 1959. Quant à Erwin, on finit par le retrouver à Los Angeles sous son nom de scène francisé Marcel Hillaire. Acteur connu, il contribua à dix-huit films américains dans lesquels il tenait habituellement des rôles de Français. Pour la télévision américaine il collabora à de très nombreuses séries dans le rôle de l'inspecteur Bouchard. Interrogé sur son passé, il raconta que, sous une fausse identité, il avait été incorporé dans l'armée allemande et envoyé en garnison en France. En raison de ses ascendances juives découvertes dans les derniers mois du conflit il fut emprisonné à Berlin où les armées russes le libérèrent quelques jours avant son exécution. Quant à sa mère Sophie, ce fils attentif chercha à la faire venir en France mais celle-ci fut emportée de façon inattendue d'un accident cardiaque sur le quai de la gare en partance pour Paris. Quant au fameux médaillon, Marcel semblait se souvenir que son père en avait fait don à une école de musique ou à un musée à Cologne. Des recherches, rendues aléatoires dans un Cologne écrasé par les bombes, n'apportèrent pas de solutions au voyage de cette précieuse relique de Cologne à Gilleleje. Ce mystère historique restera donc non élucidé.

Plusieurs autres mèches de cheveux, toutes certifiées comme authentiques, restent la propriété des musées de Vienne, Baden et de la Beethoven-Haus de Bonn.

Le crâne

Lors de l'autopsie réalisée le mardi 27 mars 1827, au domicile du Maître, le pathologiste Johann Wagner préleva les os temporaux en vue d'analyses complémentaires. Des témoins crédibles ont affirmé avoir vu, durant tout un temps, ces pièces anatomiques au Musée de Pathologie dans un bocal contenant du liquide de conservation. Une rumeur circulait à Vienne au XIX^e siècle que ces vénérables reliques avaient été vendues à un médecin étranger pour une certaine somme. Une autre version relatait que ces pièces anatomiques transportées en Angleterre avaient disparu dans des décombres lors du *Blitz* de Londres en 1940.

En 1863, un projet de placer les ossements de Beethoven dans un cercueil métallique et d'édifier un monument funéraire conduisit à une première exhumation qui eut lieu le 13 octobre. À cette occasion, des observations d'ordre médical avaient été projetées et les os mesurés. Le crâne fut retrouvé émietté en neuf pièces ; à cette occasion fut confirmée l'absence des os temporaux. Ces investigations furent menées sous la haute responsabilité de Carl von Patruban, professeur d'Anatomie à l'Université de Vienne. Le docteur Gerhard von Breuning, celui-là même qui, comme jeune adolescent, rendait visite journalièrement à Beethoven, présent lors de ces expertises, tenta de reconstituer le crâne du compositeur au départ des ossements restants. Le sculpteur Alois Wittman en réalisa un moulage. Ces pièces furent photographiées par J.B. Rottmayer. À cette même occasion, Franz Romeo Seligmann, anthropologue viennois, procéda à des mensurations osseuses et à un autre moulage limité à la base du crâne. C'est à ce même Seligmann, professeur à l'Université de Vienne, que furent confiés des fragments osseux du crâne. L'histoire racontait que ce fut à l'instigation de Gerhard von Breuning que ces os crâniens – un fragment de l'os occipital et deux fragments de l'os pariétal gauche – lui furent remis en tant que collectionneur de crâne humain. Il en prit un grand soin et les conserva dans une boîte métallique en zinc.

Son fils Adalbert Franz – dit Albert – en hérita à son décès en 1892 ; celui-ci, peintre aquarelliste avant-gardiste, conta ses mémoires de jeunesse dans une œuvre littéraire *Ein Bilderbuch aus dem alten Wien*. Cette autobiographie était agrémentée de dessins de personnages connus et de références bibliographiques sur la famille et des connaissances célèbres. De plus ses relations amicales étroites et de longue date avec la belle fille de Goethe lui firent acquérir des objets personnels du grand écrivain et homme d'État allemand. L'artiste mourut en 1945 sans descendance connue ; il avait émis le souhait testamentaire que les reliques de Beethoven soient mises en vente. Ce fut une très ancienne et chère amie, Emma von Mérey qui fut choisie comme légataire testamentaire. En cette période d'immédiat après-guerre les marchés d'art étaient peu opérants. La vente ne se tint jamais.

Aussi, les reliques de Beethoven de même que les objets de valeur rassemblés durant son existence furent remis à sa plus proche parente, Adolphine Rosenthal, mieux connue sous l'appellation familière de Ada, une cousine issue de germains¹. Ce fut son fils Thomas, Tom, dont l'identité se transforma en Desmine en 1930, qui prit soin de l'heureux héritage. Il eut une vie très active d'ingénieur électricien ; il avait quelques dons musicaux et jouait du violon ; enrôlé dans l'armée française en 1939, il fut prisonnier des Allemands pendant toute la durée de la guerre. Retiré à Vance, ville provençale culturelle et festive, il y menait une vie esseulée de bohème. Sa chaumière blottie entre baous et garrigues sauvages lui offrait une joie de vivre. Malheureusement la déficience mentale du grand âge le contraignit à devoir être placé dans une maison de soins. Son neveu, son héritier, Paul Kaufmann, le fils de sa sœur, prit soin de cet oncle et veilla à couvrir les frais inhérents à son état de santé déficient. À l'occasion d'un séjour à Vance, il rassembla les précieuses reliques et les archives familiales. C'est ainsi que la célèbre boîte métallique en forme de poire contenant les os du célèbre compositeur dont le nom était gravé sur le couvercle s'en alla à Danville en Californie. C'était en 1990, trois années avant le décès de cet oncle dément.

Deux faits historiques méritent d'être énoncés concernant les os crâniens de Beethoven.

Dans les années soixante, Tom Desmine remit un petit fragment osseux à un jeune virtuose Jean-Rodolphe Kars, pianiste autrichien d'origine australienne. Ce don fut révélé par un article sur le pianiste publié dans le *Daily Telegraph* de Londres en novembre 1968.

En décembre 1984, Helmuth Wiklicky, professeur à l'Institut d'histoire de la médecine de l'Université de Vienne prit contact avec Tom Desmine pour obtenir l'autorisation de faire analyser les os en sa possession par des chercheurs universitaires expérimentés dans ce domaine et en particulier par les docteurs Hans Jesserer et Hans Bankl. Les deux hommes, Wiklicky et Desmine, se connaissaient de longue date en raison de recherches menées par Tom sur la famille Seligmann dans les archives de l'Institut viennois dirigé par Wiklicky, Les os furent donc confiés à ces éminents chercheurs qui en firent une étude de valeur publiée dans plusieurs articles en 1986 et 1987.

CHAPITRE 2

LE PLOMB

Quatre membres de l'*American Beethoven Society*, quatre admirateurs inconditionnels du Maître, Alfredo Guevara, Ira Brilliant, Thomas Wendel, et Caroline Crummey, étaient

devenus, le 1^{er} décembre 1984, les heureux propriétaires de la relique mise en vente par Sotheby de Londres. Le médaillon comptait 582 cheveux bruns, blancs et gris de huit à quinze cm de long. On divisa le contenu en deux. Le nouveau médaillon, composé d'une partie des cheveux, prit le nom de *Guevara lock*, en l'honneur du docteur « Che » Guevara, principal acquéreur. Le reste de la mèche – soit 422 cheveux – fut offert en don au Centre d'études Beethoven (*Center Beethoven Studies*) de même que lui fut remis le médaillon original de Hiller.

Ce Centre d'études qui prit le nom d'*Ira F. Brilliant Center for Beethoven Studies* en 1983, en l'honneur de ce mécène et ardent beethovenien est géré par la *San Jose State University* et l'*American Beethoven Society*.

Désireux d'apporter une contribution à la connaissance des problèmes de santé de Beethoven deux de ses plus fidèles adeptes contemporains, Ira Brilliant, collectionneur de nombreux souvenirs beethoveniens et Alfredo Chevara, médecin urologue, prenaient contact en 1996 avec le *Health Research Institute* (Institut de Recherche de Santé) à Naperville, Illinois. Ils fournissaient à ce centre de recherches, très réputé, quelques cheveux provenant de la collection de Chevara en vue d'entreprendre des investigations scientifiques.

En ce mois d'octobre 2000, des révélations sensationnelles firent l'effet d'une bombe ! Au cours d'une conférence de presse, William J. Walsh, *director of Beethoven Research Project* révélait que les cheveux de Beethoven contenaient du plomb, à une concentration cent fois supérieure à la normale. Ces découvertes autant originales qu'inattendues réalisées par le *McCrone Research Institute* de Chicago conduisaient ces chercheurs à conclure que Beethoven avait souffert avec certitude d'un empoisonnement par le plomb², responsable de l'affection dont il fut victime sa vie durant : « cette intoxication ayant marqué sa personnalité et entraîné de façon probable son décès ».

Qui ne se souvient de ces annonces de presse et d'autres medias proclamant haut et fort que la cause du décès de Beethoven était enfin élucidée ? Le plomb l'avait-il tué ?

À ce propos, un souvenir marquant s'est inscrit dans ma mémoire. De retour d'un séjour studieux à Budapest le 19 octobre 2000, mon voisin de vol lisait un journal néerlandophone. Quel ne fut pas mon étonnement d'y apercevoir l'annonce de cette intoxication au plomb chez Beethoven. La nouvelle me fut, bien sûr, confirmée à mon retour. Connaissant mon intérêt pour les problèmes de santé de Beethoven des amis américains m'envoyaient le *Chicago Tribune* qui consacrait une double page à ces découvertes dont le journaliste soulignait l'importance et l'intérêt des conclusions des chercheurs.

¹ Personne ayant un arrière-grand-père commun ou une arrière-grand-mère appelée aussi «petit cousin» ou «sous-germain».

² Saturnisme: intoxication aigüe ou chronique par le plomb

Au cours de cette conférence de presse d'autres constatations intéressantes ressortaient des recherches effectuées sur les cheveux :

- aucun autre métal n'avait été objectivé et en particulier l'absence de mercure apportait la preuve que Beethoven n'avait pas reçu de médication utilisée à l'époque pour le traitement de la syphilis ;
- l'analyse de l'ADN³ permettait de définir une partie importante du patrimoine génétique de Beethoven ;
- l'absence de métabolite de drogues certifiait que Beethoven n'avait pas reçu d'opiacés pour soulager ses douleurs durant cette fin de vie éprouvante.

Des recherches se poursuivirent avec des méthodes d'investigations originales et confirmèrent les premiers résultats. De plus en date du 8 décembre 2005 l'*Argonne National Laboratory* annonçait que des études menées sur un fragment osseux du crâne – le pariétal – provenant de la collection de Paul Kaufman révélaient aussi la présence de plomb dans l'os. L'identification de l'ADN de l'os apportait la preuve d'une identité génétique entre les deux reliques.

Cette présence de plomb dans le tissu osseux autorisait ces investigateurs à conclure à une exposition ancienne au plomb. La demi-vie du plomb dans l'organisme humain est de l'ordre de 22 ans, ce plomb "ancien" se logeant pour 95 % dans l'os.

Sur la base des résultats de ces nouvelles analyses, le directeur W.J. Walsh s'autorisait à attribuer à cette intoxication au plomb les comportements irascibles de Beethoven et ses plaintes abdominales remontant à son adolescence. De plus, il avançait que « les symptômes abdominaux et les découvertes d'autopsie étaient tous deux à mettre en rapport avec l'intoxication au plomb ». Quant à la surdité, il n'était pas improbable que l'intoxication par le plomb en soit la cause, bien que la description de tels cas soit très exceptionnelle.

Les chercheurs Européens ne restèrent pas inactifs. En 2007, le département de chimie analytique de l'Université de Vienne entreprit des investigations originales sur trois cheveux de Beethoven : deux avec racine provenant des États-Unis, un du mémorial Beethoven de Vienne Jedlesse. La constatation la plus marquante faisait apparaître une répartition non uniforme du plomb dans les cheveux : dans la partie la plus ancienne allant du 425^{ème} au 360^{ème} jour : absence totale de plomb ; durant la période du 360^{ème} au 200^{ème} présence de plomb dans plusieurs sections ; une nouvelle période de soixante jours sans plomb ; enfin durant les 111 derniers jours, concentration élevée de plomb. En outre les chercheurs viennois confirmaient

les constatations des Américains, à savoir : l'absence de cadmium, de mercure et de dérivés opiacés.

Sur la base de ces renseignements et, en particulier, de la concentration élevée de plomb dans la partie proximale des cheveux, des commentateurs – et non des moindres – incriminèrent le docteur Wawruch et le déclarèrent même responsable de la mort de Beethoven : « Sa mort est due au traitement du docteur Wawruch » disait Christian Reiter, chef du département de médecine légale de l'Université de Vienne. « Je crois que la mort de Beethoven doit avoir été causée par des médicaments contenant du plomb chez un homme déjà sévèrement intoxiqué par le plomb » avançait William J. Walsh. Nous reviendrons sur ces déclarations.

D'autres recherches génèrent d'autres avis.

Le docteur Andrew C. Todd, expert toxicologue du plomb, du *Mount Sinai Hospital School* de New York sur la base de recherches menées sur un os crânien de Beethoven réfutait les résultats antérieurs et déclarait que dans l'ensemble du fragment osseux analysé il ne trouvait pas plus de plomb que dans le crâne de tout autre individu. Il concluait que Beethoven n'avait pas eu d'exposition prolongée au plomb et conseillait d'arrêter de considérer le plomb comme un facteur majeur dans la vie de Beethoven.

Une autre sommité du *Mount Sinai* de New York, Josef Eisinger, professeur émérite du *Department of Structural and Chemical Biology*, mettait en doute les conclusions incriminant le plomb dans la genèse des problèmes de santé de Beethoven ; de plus il jugeait les renseignements fournis par les dosages séquentiels du plomb au niveau des cheveux sujets à caution car, déclarait-il, « le cheveu est un très mauvais biomarqueur du plomb et il est difficile d'écarter l'origine exogène du plomb sur le cheveu ». Ces données lui permettaient de conclure que « le plomb n'avait pas joué un rôle dans sa surdité, sa maladie, sa mort ».

Ces études scientifiques aux conclusions divergentes créent plus de controverses qu'ils n'apportent d'éclaircissements !

Il paraît inconvenant, cependant, de rejeter en bloc ces résultats étonnants d'autant que bien avant la révélation des résultats des dosages effectués sur les cheveux de Beethoven certains avaient déjà soulevé l'hypothèse d'une intoxication par l'acétate de plomb contenu dans le vin à l'origine de son atteinte acoustique.

Des contacts variés et multiples avec le plomb étaient habituels dans les temps lointains : les tuyauteries, les réservoirs et autres ustensiles de cuisine étaient faits de plomb, les faïences et porcelaines en contenaient, le vin auquel on ajoutait du sucre de plomb, les poissons du

³ ADN : l'acide désoxyribonucléique constitue la molécule support de l'information génétique

Danube et, de plus, de multiples médicaments étaient composés de sels de plomb.

Revenant sur la période terminale de la vie du compositeur – les 111 jours de sa fin de vie – celle durant laquelle il fut pris en charge par le docteur Andreas Wawruch – ce médecin tellement décrié par certains – nous cherchons à apporter quelques précisions sur l'apport éventuel de plomb.



Lors de la première rencontre avec Beethoven, le 5 décembre 1826, le médecin fut en face d'un patient hautement fébrile, toussant et crachant du sang, atteint d'une pneumonie sévère, contractée durant un voyage hivernal et inconfortable dans la carriole d'un laitier. Le seul traitement appliqué durant ces périodes lointaines pour une telle affection était l'administration de sels de plomb. Il est difficile de connaître l'efficacité effective de ce traitement dans une telle affection mais on tient à préciser que le malade survécut à cette sérieuse infection !

À quatre reprises, entre le 20 décembre et le 27 février 1827, le docteur Wawruch fit appel à la compétence du Dr Johann Seibert, chirurgien en chef de l'hôpital général de Vienne, pour pratiquer une ponction d'ascite⁴ au lit du malade. L'extraction de plusieurs litres – jusqu'à 20 livres – de liquide apportait une rapide amélioration de la respiration et de l'état du malade. En vue de favoriser la cicatrisation et éviter une surinfection de la plaie, de la céruse⁵ était appliquée localement sur la peau. La qualité de cette poudre s'avérait d'autant meilleure qu'elle contenait plus de blanc de plomb, de carbonate de plomb de Venise. Cette médication était largement utilisée en thérapeutique journalière : les médecins la recommandaient aussi en pommade et en onguent pour

calmer la douleur, les foulures, les irritations de la peau, notamment les gerçures et les crevasses, les mamelons des nourrices, les engelures des blanchisseuses...

Il est quasi certain que sur ces plaies cruentées une partie non négligeable de ce sel de plomb était résorbée et accumulée dans l'organisme.

Lassé par les traitements inopérants que lui appliquait son médecin, le malade découragé souhaita la visite d'un de ses anciens thérapeutes, le docteur Malfatti qui l'avait suivi entre 1809 et 1816 ; celui-ci lui prescrivit un punch glacé pour calmer ses douleurs abdominales et ses crises d'angoisse : ce traitement fit le plus grand bien au malade, dit son entourage ! Il était connu que le vin et d'autres alcools contenaient, en ces temps-là, du sucre de plomb – acétate de plomb – dans le but d'adoucir ces boissons alcoolisées.

Deux commentaires souhaitent apporter des précisions sur l'emploi de tels produits : les sels de plomb et, en particulier, la céruse – connue et utilisée de longue date dans la peinture – étaient identifiés, comme toxiques mais cela n'empêchait pas son utilisation en thérapeutique.

La pharmacopée de l'époque était fort limitée et comportait beaucoup de produits dangereux tels que certains métaux, l'arsenic, le plomb, le zinc, l'or, le mercure : ce dernier fut, durant des siècles, à la base du traitement de la syphilis. Le grand remède, tel était appelé, au début du XIX^e siècle, le traitement par le mercure appliqué dans la syphilis, tua sans doute plus de patients qu'il n'en guérit réellement !

Le plomb « administré » à Beethoven par le docteur Wawruch joua-t-il un rôle néfaste dans l'évolution de l'affection terminale ? Il est impossible de répondre à une telle question. La symptomatologie rapportée avec précision de cette période était dominée, d'une part, par l'atteinte hépatique qui le conduisit jusqu'au coma et à la mort et, en outre, par des complications infectieuses qui ont émaillé ses derniers mois de vie. La démarche thérapeutique du docteur Wawruch fut d'apporter à son célèbre – mais ténébreux – patient le réconfort le plus approprié à l'extrême gravité de la situation médicale. Il vint rendre visite à son malade chaque jour, lui appliqua les traitements qu'il jugeait les plus adaptés. Certains proches du compositeur firent la constatation que le médecin prescrivait de nombreux médicaments à son malade et que celui-ci devant l'évolution de plus en plus funeste se décourageait, manifestait son désappointement et ne cachait pas la réalité de l'échéance d'une issue fatale. « Je vais bientôt faire le saut » confia-t-il, quelques jours avant son départ, à ses visiteurs affectionnés, l'éminent compositeur Hummel accompagné de son jeune élève Hiller.

⁴ Ascite : épanchement liquidien dans la cavité péritonéale

⁵ Céruse : encore appelée carbonate de plomb, blanc de Saturne, blanc de plomb ou blanc d'argent, est un pigment blanc à base de plomb

CHAPITRE 3

LE SATURNISME

L'intoxication au plomb qu'elle soit aiguë ou chronique se dénomme saturnisme en référence à la planète Saturne, symbole du plomb en alchimie. Le plomb n'a aucun rôle utile connu dans l'organisme humain, animal, fongique ou végétal. Il est toxique au niveau cellulaire, quelle que soit sa concentration.

Le saturnisme n'a pas de symptômes spécifiques. Il est pour cette raison mal détecté et souvent très tardivement diagnostiqué après avoir été confondu avec d'autres troubles bénins : intoxication alimentaire, maux de tête, fatigue, alcoolisme, anomalies congénitales, troubles de comportement...

Les manifestations liées au saturnisme de l'enfant se marquent par un retard de développement mental avec des séquelles irréversibles si l'intoxication a concerné le jeune enfant. Les symptômes digestifs, très fréquents, sont variés sous formes de crampes abdominales associées à des épisodes de diarrhée et de constipation. Des troubles de comportement tels que de l'irritabilité ou de l'hyperactivité se rencontrent chez l'enfant scolarisé.

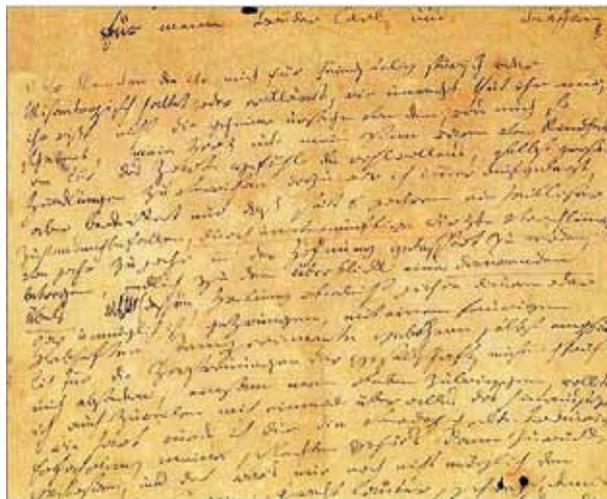
Le saturnisme de l'adulte associe une symptomatologie multiforme. Le plomb affecte les systèmes nerveux central et périphérique. Un des premiers signes d'atteinte périphérique – une neuropathie chronique – est une faiblesse des muscles extenseurs de la main. Si l'intoxication se poursuit cette diminution de force peut aller jusqu'à la paralysie. Les troubles neurologiques centraux associent une réduction des capacités cognitives, sous forme de difficulté de concentration, perturbations de la mémoire, instabilité psychologique et désordres psychomoteurs. Les symptômes digestifs, bien présents, ont acquis une dénomination précise : coliques au plomb qui associent crampes abdominales et constipation opiniâtre. S'y associent aussi des nausées voire des vomissements. La liste des symptômes détaille la grande variété des autres manifestations : perte d'audition, anémie, atteinte endocrinienne variée, dysfonctionnement des reins, goutte, hypertension artérielle... : aucun organe n'est épargné !

L'histoire médicale de Beethoven raconte-t-elle ou laisse-t-elle percevoir une intoxication au plomb ?

De son enfance peu de faits médicaux ne sont connus ; son ami de longue date et médecin – Wegeler – énonça, dans ses mémoires, que son état de santé fut précaire dès son jeune âge. Il n'en précisa pas les raisons. Beethoven, lui-même, dans un courrier à un ami, avocat à Augsbourg, lui fit part de ses ennuis de santé : « Je dois vous l'avouer : depuis que j'ai quitté Augsbourg, ma joie et avec elle ma santé se sont mises à décliner... Depuis que je suis à Bonn je n'ai encore connu que de rares heures de satisfaction ; la plupart du temps j'ai été pris d'asthme, et j'ai quelque raison de craindre qu'une phtisie ne se déclare ; il faut ajouter à cela la mélancolie qui est pour moi presque un aussi grand inconvénient que mon état de santé... » N'est-

il pas inutile de souligner que l'adolescent Beethoven, âgé de 16 ans, venait de vivre des moments particulièrement émouvants dans la mort d'une mère jeune quadragénaire, décédée de consommation, qui lui confiait avant de mourir la responsabilité de ses trois jeunes frères et sœur en raison de l'alcoolisme avéré et profond du père. Les sautes d'humeur du jeune Beethoven étaient légendaires et rendaient réservés les contacts que l'on avait avec lui tant on craignait de voir le jeune compositeur s'emporter. Dès que celui-ci prenait conscience de son emportement, il s'en excusait avec empressement.

Le plomb attaque et lèse avec sévérité le cerveau de l'enfant. Que connaît-on des facultés cognitives du jeune Beethoven ? Il eut un écolage limité ; il ne fréquenta pas le collège ; il se racontait qu'il avait peine à résoudre les quatre opérations des mathématiques... Par contre, sous l'influence d'une famille d'accueil généreuse et lettrée – les von Breuning – et sous la maîtrise d'un jeune organiste érudit et professoral – Christian Gottlob Neefe – il rattrapa le retard inhérent à une éducation chaotique. Ce musicien et humaniste à la personnalité fascinante avait deviné le prodigieux tempérament musical de son élève de dix ans ; il lui enseigna le piano, la basse continue, la composition ; à douze ans, l'enfant tenait son rang parmi les musiciens de la cour ; il devint à quatorze ans organiste adjoint de la cour pour lequel il bénéficiait d'un traitement annuel de 150 florins. Tout jeune adolescent, il commença à composer. Les capacités intellectuelles de ce dernier firent la preuve d'une facilité d'apprentissage exceptionnelle ; l'éveil de ce cerveau insuffisamment alimenté attendait les stimulants salvateurs. La fertilité de sa créativité allait s'épanouir avec les années.



Les problèmes de santé d'un Beethoven adulte nous furent d'abord connus par les lettres qu'il adressa à ses amis, Wegeler et Amenda, en 1801 et par le testament d'Heiligenstadt, rédigé un an plus tard. Les ennuis auditifs de ce trentenaire remontaient à cinq années auparavant, s'étaient manifestés d'un côté puis de l'autre, s'aggravaient malgré les traitements prescrits par son médecin, créaient une grande inquiétude au musicien et le conduisaient à s'isoler. De plus, dans ses écrits, le compositeur faisait part de ses ennuis digestifs répétitifs et anciens sous forme de « violentes crampes abdominales et de fortes diarrhées ».

En plus de la longue énumération des symptômes énoncés dans ses écrits et les carnets de conversation il importe d'apporter une description clinique des six derniers mois de vie du compositeur.

À l'invitation de son frère Nikolaus Johann, riche propriétaire foncier, le musicien se rendit à Gneixendorf situé sur le Danube à 70 km de Vienne ; il demeura dans cette luxueuse résidence durant les mois d'octobre et novembre. La santé précaire du maître inquiéta grandement les rares visiteurs : son faciès s'émaciait, son teint jaunissait, ses yeux se ternissaient, ses mains tremblaient, son alimentation s'amenuisait de jour en jour, à mesure de l'enflure du ventre ; de plus, il était nauséux et sans appétit.

Ce fut cependant à Gneixendorf le 28 novembre 1817 que Beethoven mettait une note finale à la fugue en ré majeur pour quintette à cordes. Cet opus 137, dernière composition du Maître et œuvre posthume, est considéré par les musicologues et les mélomanes comme son testament musical. Oh ! Prémonition saisissante de ce génie conscient de sa déchéance physique et de son déclin final !

Le retour de vacances se déroula au début de décembre dans les conditions climatiques hivernales et l'inconfort de la carriole découverte du laitier qui entraînèrent une affection pulmonaire sévère chez ce voyageur affaibli. Ce grave épisode infectieux fut pris en charge avec efficacité par son nouveau médecin traitant qui lui prescrivit des vésicatoires et des potions. Quelques jours plus tard un nouvel incident se déclarait ; il nous est précisé dans ses termes par son médecin : « À la visite du matin, je le trouvai tout jaune, abattu dans son lit, l'œil hagard ; d'épouvantables vomissements et une diarrhée profuse avaient menacé de le tuer la nuit précédente. Pris de frissons et de tremblements violents, il se pliait en deux à la suite de violentes douleurs ressenties dans les intestins et la région du foie ; ses jambes, modérément tuméfiées la veille, enflaient terriblement. Dès ce moment, de l'ascite commençait à se développer, l'urine à se raréfier ; la surface hépatique était couverte de nodules durs et la jaunisse s'intensifiait. À la troisième semaine, le malade était sujet à des crises nocturnes de suffocation. L'accumulation impressionnante de liquide dans le ventre requérait un traitement d'urgence. » S'en suivirent les quatre ponctions d'ascite effectuées par le docteur Seibert entre le 20 décembre et le 27 février. Chaque intervention était motivée par une accumulation importante de liquide – de nombreux litres – dans l'abdomen ! Dès le début de mars le malade s'affaiblissait, ses idées s'embrouillaient, ses forces le quittaient. Son médecin et les derniers visiteurs se rendaient à l'évidence de cette évolution rapide et fatale. Ses facultés cognitives le quittèrent peu à peu, ses gestes étaient incohérents, son parler bredouillant, l'alimentation se faisait rare et un coma progressif le conduisit à la mort.

Ce tableau clinique conjugue les signes d'une insuffisance hépatique à ceux d'une hypertension portale sur lesquels

sont venus se greffer des complications infectieuses pulmonaire et septique. Un coma hépatique fut l'évolution terminale de cette atteinte hépatique majeure.

Un moulage du visage de Beethoven réalisé par le jeune peintre Joseph Danhauser faisait ressortir les effrayants ravages de cette longue maladie : la vue de ce visage décharné et étique nous demeure comme le témoin de cette fin famélique.

L'autopsie rendit compte de cette sévère atteinte hépatique dans un corps décharné : le foie était réduit à la moitié de son volume, de consistance accrue, semblable à du cuir, et sa surface était recouverte de nodosités bleu-verdâtre de la grosseur d'une fève ; la vésicule renfermait du gravier, la rate était au double de son volume ; la cavité abdominale contenait quatre mesures de liquide trouble et grisâtre. Toutes ces constatations concordent avec le diagnostic de cirrhose hépatique atrophique, d'une hypertension portale et d'une encéphalopathie hépatique.

L'origine des lésions hépatiques reste très controversée dans la littérature médicale relatant les problèmes de santé de Beethoven. De nombreux écrits avancent une étiologie alcoolique sur la base d'antécédents familiaux incontestables et une propension du compositeur à goûter les grands crus ! L'élément qui nous paraît déterminant dans la démarche étiologique repose sur la constatation du pathologiste qui ne décrit pas les lésions classiques d'une cirrhose alcoolique – dite de Laennec – constitué de nodules de couleur roux brun mais dans ce cas de nodules foncés, bleu verdâtre. Dans les antécédents, un ictère, au cours d'une période de fièvre rhumatismale, survint en 1821 ; cette affection cadrerait avec le diagnostic d'hépatite virale soit de type B ou C dont l'évolution chronique peut se faire vers la cirrhose en quelques années. Il n'est pas impossible également que sur cette cirrhose se soit greffé un cancer du foie. Une surcharge en fer dans le cadre d'une hémochromatose fut avancée dans de nombreuses publications.

La vésiculaire biliaire contenait du « gravier », c'est-à-dire était atteinte de lithiase (λίθος = pierre), était porteuse de calculs. La migration d'un calcul dans la voie biliaire déclenche une crise douloureuse communément appelée colique hépatique et mieux colique biliaire. Cette colique se manifeste par d'intenses douleurs dans la région hépatique et des troubles digestifs sous forme de vomissements abondants. Cette migration entraîne un ictère (jaunisse) par obstruction de la voie biliaire principale et est le lit à des complications infectieuses locales responsables d'une angiocholite. Cette dernière s'extériorise par des frissons intenses, de fortes fièvres, d'un abattement profond et préoccupant et de l'accroissement de l'ictère. Cette image tracée ici est parfaitement conforme à la description contée par le médecin traitant à l'examen de son patient en ce matin du 12 décembre et qui l'inquiéta à juste titre.

L'examen des reins révélait un épaississement de la capsule et des concrétions calcaires de la taille d'un pois dans chaque papille. Ces découvertes inattendues sont compatibles avec une fibrose rétro-péritonéale et une nécrose papillaire calcifiée. Ces affections ont des étiologies multiples mais sont favorisées par la prise prolongée d'antalgiques et se rencontrent plus habituellement au cours de la cirrhose hépatique. Elles surviennent également chez les diabétiques.

Trois types de manifestations s'identifient dans cette pathologie rénale : des crises de coliques néphrétiques, des infections pyélo-calicielles et une insuffisance de la fonction rénale. Les crises violentes de coliques abdominales décrites à de nombreuses reprises chez Beethoven pourraient simuler des crises de coliques néphrétiques ; celles-ci sont engendrées par une migration des papilles calcifiées dans les voies urinaires. De plus ces voies urinaires s'infectent plus facilement sous la forme d'une pyélonéphrite aiguë ; ces graves poussées infectieuses prennent le change pour un état septique fort proche de celui engendré par une angiocholite. Il ne nous est pas possible d'évaluer l'existence d'une insuffisance de la fonction rénale.

La médication antalgique la plus utilisée à cette époque était la salicine, contenue dans l'écorce du saule ; ce produit est un précurseur de l'acide acétylsalicylique communément connu sous le nom d'aspirine. Beethoven, aux dires de son entourage, en abusait volontiers pour calmer ses douleurs rhumatismales, apaiser les maux de tête, et combattre les poussées de fièvre. Et cela durant de nombreuses années.

La description des lésions rénales faites par le pathologiste viennois apparaît comme une observation *princeps* dans la littérature médicale telle l'a précisée la néphrologue berlinoise Anke Schwarz dans une publication de 1993.

Les ennuis auditifs représentèrent un fardeau angoissant pour le musicien ; il les a décrits dans le courrier qu'il échangea de Vienne avec ses amis, très chers et lointains, en 1801 ; ils débutèrent à l'âge de 25 ans et se manifestèrent sous forme de bourdonnements et d'acouphènes ; ils furent progressifs dans leur intensité et entraînèrent une perte d'audition croissante jusqu'à une surdité totale à l'âge de 48 ans. Ils ne s'accompagnèrent jamais de troubles de l'équilibre.

Aucune thérapeutique n'en modifia le décours. Le malentendant s'aidait d'un cornet acoustique dont il se fit une large collection. On a vu le musicien placer entre les dents l'extrémité d'une baguette appuyée sur la table d'harmonie de son piano. Cette aide lui était-elle d'un quelconque secours ?

L'autopsie des organes auditifs n'apporta que des renseignements très fragmentaires ; elle porta essentiellement sur l'examen anatomique superficielle et détecta que « les nerfs auditifs étaient plissés et

sans moelle ». Le pathologiste, le docteur Wagner, qui s'intéressait particulièrement à la pathologie de cet organe, préleva les os temporaux en bloc afin d'effectuer au laboratoire une étude attentive des organes de l'audition. Pour une raison inconnue, ces pièces anatomiques disparurent sans pouvoir livrer leur secret médical.

Aussi l'origine de la surdité du maître restera toujours énigmatique et les hypothèses des spécialistes les plus compétents ne trouveront jamais de confirmation objective et scientifique.

Les découvertes de la nécropsie apportent une explication claire et précise aux péripéties médicales vécues par Beethoven durant sa fin de vie : elles révélèrent une atteinte hépatique majeure responsable d'une insuffisance fonctionnelle terminale et d'une hypertension portale, une lithiase vésiculaire suspecte d'angiocholite, des lésions rénales inattendues et non connues jusqu'alors.

Nous restons cependant sans explication sur l'origine des ennuis auditifs du musicien.

Des lésions liées à une intoxication au plomb furent-elles reconnues au cours de cet examen *post-mortem* ? Le plomb se dépose principalement dans l'os où l'accumulation entraîne des modifications de la trame osseuse visibles sur des radiographies ; les os du crâne furent décrits comme pourvus « d'une forte densité et d'une épaisseur d'un demi-pouce » ; ces os du crâne furent examinés par les pathologistes autrichiens Jesserer et Bankl en 1986 qui ne détectèrent radiologiquement aucune anomalie particulière. Le plomb se concentre également au niveau du cerveau, du foie et des reins. Le pathologiste Wagner examina le cerveau et il ne détecta pas de modifications anatomiques marquantes. Quant aux lésions hépatique et rénale, elles trouvent une origine dans des causes bien particulières et n'ont d'ailleurs jamais été décrites dans le saturnisme.

Les études génétiques effectuées sur les reliques du musicien ont ouvert une voie nouvelle dans les recherches d'identité ; elles ont permis d'affirmer une parfaite identité entre les cheveux et les os.

La détermination du génome de Beethoven ouvrirait la voie à la recherche de l'origine éventuelle de la surdité et des lésions hépatiques et peut être permettrait de mieux comprendre l'essence même du génie du Maître.

L'obtention de ce génome requiert du matériel génétique de qualité qui semble actuellement difficile à se procurer en raison du type d'organes à la disposition des chercheurs, à leur ancienneté et à leur état de conservation.

Il n'est cependant pas impossible que des méthodes d'investigation originales permettraient d'extraire ce matériel génétique de valeur suffisante à ces recherches.

Directives aux auteurs

Français

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.

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

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clefs** et « **key words** » et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et 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.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
 1. Que savons-nous à ce propos ?
 2. Que nous apporte cet article ?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

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*, et envoyées par e-mail.

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

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera 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 : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buysschaert 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.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

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.

Directives aux auteurs

English

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.



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by the author or authors' first-name initials and then surname. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

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 is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 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:
 1. What is already known about the topic?
 2. What does this article bring up for us?
- 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 legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

NB: images taken from the internet will not be of good quality.

Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

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

Citing chapters: Buyschaert 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.

Any **conflicts of interest** must be reported at the end of the text.

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from isabelle.istasse@uclouvain.be

NOUVEAU

80,5 % des patients présentant des antécédents cardiovasculaires ont un LDL-C > 70 mg/dl¹

BRISER LES LIMITES DES STATINES



Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

Référence: 1. Kotseva et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015;0:1-13.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : ATOZET 10mg/10mg, 10mg/20mg, 10mg/40mg, 10mg/80mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10mg/10mg contient 153mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10mg/20mg contient 179mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10mg/40mg contient 230mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10mg/80mg contient 334mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimé 10mg/10mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74mmx5,10mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10mg/20mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48mmx5,79mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10mg/40mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38mmx6,27mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10mg/80mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05mmx7,94mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie :** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. ATOZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Un effet bénéfique de ATOZET ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphaérèse des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration : Posologie : Hypercholestérolémie :** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10mg par jour à 10/80mg par jour. La dose habituelle est de 10/10mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypercholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10mg à 10/80mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypercholestérolémiant (par ex. aphaérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires :** L'administration de ATOZET se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique :** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration :** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.8 Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité La sécurité :** d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables :** Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$) et très rare ($< 1/10 000$). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes/Effets indésirables/Fréquence. **Infections et infestations :** Grippe : Peu fréquent. **Affections psychiatriques :** Dépression, insomnie, troubles du sommeil : Peu fréquent. **Affections du système nerveux :** Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies : Peu fréquent. **Affections cardiaques :** Bradycardie sinusale : Peu fréquent. **Affections vasculaires :** Bouffées vasomotrices : Peu fréquent. **Affections respiratoires,** thoraciques et médiastinales : Dyspnée : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales :** Diarrhée : Fréquent ; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Acné, urticaire : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Myalgies : Fréquent ; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Asthénie, fatigue, malaise, oedème : Peu fréquent. **Investigations :** Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. **Paramètres biologiques :** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine : **Infections et infestations :** rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :** thrombopénie. **Affections du système immunitaire :** hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques :** cauchemars. **Troubles du système nerveux :** hyposthésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires :** vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires :** hypertension. **Affections respiratoires,** thoraciques et médiastinales : toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux :** pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires :** hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :** alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-oedème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein :** gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration :** douleur thoracique, algies, oedème périphérique, pyrexie. **Investigations :** leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. **Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :** dysfonction sexuelle, cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ; diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **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 : **en Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles [Site internet: www.afmps.be ; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be], **au Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L2120 Luxembourg [Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>] **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Merck Sharp & Dohme Ltd., Herford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 10mg/10mg, comprimés pelliculés : BE465795 ; 10mg/20mg, comprimés pelliculés : BE465804 ; 10mg/40mg, comprimés pelliculés : BE465813 ; 10mg/80mg, comprimés pelliculés : BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 10/09/2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE :** 06/2015 **Mode de délivrance :** sur prescription médicale.

CARD-1161192-0000, date de la dernière révision : 12/2015



MSD

MSD Belgium sprl
5, Clos du Lynx - 1200 Bruxelles
www.msd-belgium.be

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be

