JUIN 2018

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

Louvain Médical

Syndrome de Richter

Thrombose veineuse : traitement

Traumatisme crânien : protéine S100ß

Schizophrénie et dysphorie de genre

Voyage et grossesse : recommandations

Cas clinique : Peutz-Jeghers et malformation vasculaire

Revue mensuelle - 2018 - volume 137

6

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, A. PASQUET, G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
M. BUYSSCHAERT
▶ Président de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPELLE, A. SIMONART †, M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
A. PASQUET ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ M. BAECK, O.S. DESCAMPS, C. HERMANS, Fr. HOUSSIAU, C. MINGUET, J. MORELLE, R.J. OPSOMER, A. PASQUET, D. VANPEE

ÉDITION

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

Président du Conseil d'Administration
Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur en chef
Pr. Cédric Hermans

Rédacteur adjoint
Pr. Agnès Pasquet

Responsable de l'édition
Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- **Papier + site Internet :** médecins 110 € ; pensionnés : 55 € ; étudiants et maccs: 55 € (TVAC)
- **site Internet +app' mobile Ios et Android :** 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ▶ Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63
E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est la revue officielle du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL (Université catholique de Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Revue mensuelle 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

JUIN 2018

HÉMATOLOGIE

Diagnostic et prise en charge du syndrome de Richter en 2017
Hélène Vellemans, Stéphane Lepretre 328

Traitement anticoagulant de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs en 2018
Cédric Hermans 337

URGENCES

Intérêt de la protéine S100β dans la prise en charge du traumatisme crânien mineur aux urgences
Flore Tuyumbu, Andrea Penaloza, Said Hachimi-Idrissi 346

ENDOCRINOLOGIE

Schizophrénie et dysphorie de genre : est-ce juste une question de thalami ?
Bernadette Ibrahim, Vinciane Corman 353

MÉDECINE INTERNE

Voyages et grossesse : synthèse des recommandations actuelles
Hélène Reul, Bernard Vandercam, Pascale Grandjean, Julien De Greef 358

CAS CLINIQUE

Malformation artério-veineuse pulmonaire et syndrome de Peutz-Jeghers : revue de la littérature et discussion de la mise au point, du suivi et du traitement
Priscila Jijón, François Marolleau, Polycarpe Shango, Thierry Sluysmans, Stéphane Moniotte 370

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE RICHTER EN 2017

Hélène Vellemans, Stéphane Lepretre

Louvain Med 2018; 137 (6): 328-336

Le syndrome de Richter est un syndrome rare, qui consiste au développement d'un lymphome agressif chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique concomitante. Connu depuis plusieurs années, ce syndrome reste très hétérogène et représente un véritable challenge clinique, compte tenu de son caractère agressif et de son pronostic très réservé.
À l'heure des thérapies ciblées et de la caractérisation de plus en plus poussée des anomalies génétiques de ces maladies, il est un besoin important de nouvelles molécules pour traiter au mieux ce syndrome.
Voici une revue brève de la littérature concernant le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Richter en 2017.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE DES MEMBRES INFÉRIEURS EN 2018

Cédric Hermans

Louvain Med 2018; 137 (6): 337-345

Pour la plupart des patients avec thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs, les anticoagulants oraux directs (AODs) peuvent se substituer aux anti-vitamines K par rapport auxquels ils offrent des avantages multiples. Certaines de ces molécules peuvent être débutées d'emblée, dès le diagnostic, sans traitement initial et préalable par HBPM. Dans certains contextes et chez certains patients, un traitement initial par HBPM semble toutefois devoir être privilégié. Même si leur utilisation ne peut être banalisée et si des précautions restent de mise, les AODs facilitent la gestion de l'anticoagulation de 3 mois requise chez la plupart des patients qui présentent une TVP. C'est probablement pour les patients devant être anticoagulés de façon prolongée que les AODs, utilisés à dose complète ou réduite, semblent les plus prometteurs et devraient apporter les plus grands bénéfices. Cet article se propose de revoir les modalités de prise en charge de la TVP à l'ère des AODs en détaillant les grands principes permettant d'identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée.

INTÉRÊT DE LA PROTÉINE S100β DANS LA PRISE EN CHARGE DU TRAUMATISME CRÂNIEN MINEUR AUX URGENCES

Flore Tuyumbu, Andréa Penaloza, Said Hachimi-Idrissi

Louvain Med 2018; 137 (6): 346-352

La protéine S100β (P S100β) a suscité beaucoup d'intérêt dans le pronostic neurologique après un arrêt cardiaque ou un accident vasculaire cérébral mais c'est dans la prise en charge du traumatisme crânien mineur aux urgences que le dosage de la P S100β s'est démarqué. Les études mettent en avant son utilité potentielle pour l'exclusion de lésions neurologiques, permettant d'identifier des patients à faibles risques chez qui le scanner cérébral pourrait être évité, avec une relativement bonne sensibilité (IC: 50-100%). Ce dosage permettrait de conforter le diagnostic du clinicien en particulier chez les patients où l'examen neurologique est peu fiable.

RÉSUMÉS DES ARTICLES

SCHIZOPHRÉNIE ET DYSPHORIE DE GENRE : EST-CE JUSTE UNE QUESTION DE THALAMI ?

Bernadette Ibrahim, Vinciane Corman

Louvain Med 2018; 137 (6): 353-357

La schizophrénie est une maladie mentale marquée par une dislocation de la personnalité.
La dysphorie de genre est la conviction intime, constante et irréversible d'appartenir au sexe opposé à celui originel. La schizophrénie représente un critère d'exclusion au diagnostic de la dysphorie de genre.
Des études ont démontré une atteinte thalamique sur deux zones voisines pour ces deux entités.
Nous nous posons la question de savoir si ces zones conjointes peuvent être en lien et expliquer ce trouble de l'identité sexuelle chez des patients schizophrènes et dès lors la prise en charge qu'il con-viendrait d'adopter.
Nous illustrerons la prise en charge des patients schizophrènes atteints d'une dysphorie de genre, en prenant pour exemple le cas représentatif d'un patient schizophrène de sexe masculin à la recherche de son identité sexuelle avec l'impression d'un « clitoris atrophié » et au bilan biologique, une majoration des androgènes surrénaliens.
La prise en charge pour ce patient est complexe et nécessite que l'on se pose les bonnes questions.

VOYAGES ET GROSSESSE : SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Hélène Reul, Bernard Vandercam, Pascale Grandjean, Julien De Greef

Louvain Med 2018; 137 (6): 358-369

Les voyages et la grossesse ne sont pas incompatibles.
Le but de cet article est de présenter les recommandations actuelles existant sur ce sujet. L'objectif est d'être un outil pour tous les praticiens (médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, sages- femmes, etc.).
Nous avons choisi d'investiguer les trois thèmes suivants : vaccination, malaria et virus Zika.
Vacciner une femme enceinte est souvent possible et même parfois recommandé. Certains vaccins devront cependant être évités (vaccins vivants).
La malaria pendant la grossesse peut être sévère. Une prophylaxie appropriée doit donc être proposée.
Une infection à virus Zika pendant la grossesse est hautement risquée. Les précautions devant être prises par les femmes enceintes, les femmes avec un désir de grossesse et les partenaires des femmes enceintes ont été résumées dans cet article.
Ces guidelines sont basées sur des recommandations nationales et internationales.
Ces guidelines sont susceptibles d'évoluer dans le temps et doivent donc régulièrement être mises à jour.

MALFORMATION ARTÉRIO-VEINEUSE PULMONAIRE ET SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DISCUSSION DE LA MISE AU POINT, DU SUIVI ET DU TRAITEMENT

Priscila Jijón, François Marolleau, Polycarpe Shango, Thierry Sluysmans, Stéphane Moniotte

Louvain Med 2018; 137 (6): 370-377

Les patients avec malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) peuvent se présenter avec hypoxémie, orthodéoxie, douleurs thoraciques, hémoptysies et embolisations paradoxales qui vont produire des accidents vasculaires cérébraux et d'abcès cérébraux. Le Syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est une maladie caractérisée par le développement de polypes hamartomateux dans le tube digestif, une pigmentation mélanique mucocutanée et un risque élevé de cancer. Ceci est le rapport d'un cas avec l'association fortuite de ces 2 maladies.

Diagnostic et prise en charge du syndrome de Richter en 2017

Hélène Vellemans (1), Stéphane Lepretre (2)

Diagnosis and management of Richter's syndrome in 2017

Richter's syndrome is a rare syndrome characterized by the development of aggressive lymphomas in patients with concomitant chronic lymphocytic leukemia. Known for several years, this syndrome is still very heterogeneous and represents a real clinical challenge, given its aggressive nature and very limited prognosis.
In the era of targeted therapies and due to the increasingly-thorough characterization of the genetic abnormalities of this condition, there is an unmet need for new molecules in order to better manage patients suffering from this syndrome.
This article is a brief literature review as regards diagnosis and management of Richter's syndrome in 2017.

KEY WORDS

Chronic lymphocytic leukemia, Richter's syndrome, Richter's transformation, Diffuse large B Cell lymphoma (DLBCL), treatment

Le syndrome de Richter est un syndrome rare, qui consiste au développement d'un lymphome agressif chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique concomitante. Connu depuis plusieurs années, ce syndrome reste très hétérogène et représente un véritable challenge clinique, compte tenu de son caractère agressif et de son pronostic très réservé.

À l'heure des thérapies ciblées et de la caractérisation de plus en plus poussée des anomalies génétiques de ces maladies, il est un besoin important de nouvelles molécules pour traiter au mieux ce syndrome.

Voici une revue brève de la littérature concernant le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Richter en 2017.

Que savons-nous à ce propos ?

Le syndrome de Richter est une maladie rare, qui émane de la transformation d'une leucémie lymphoïde chronique (ou de la transformation d'un lymphome de bas grade) en un lymphome agressif. Actuellement, il n'existe pas d'avancée thérapeutique franche dans cette pathologie, mais l'avènement de nouvelles molécules pourrait modifier à l'avenir la prise en charge de ce syndrome.

Que nous apporte cet article ?

Cet article est une revue de la littérature concernant l'épidémiologie, les critères diagnostics et la prise en charge actuelle du syndrome de Richter s'attardant plus particulièrement sur la transformation en lymphome B diffus à grandes cellules. Il fait également le point sur les molécules en cours d'étude, et les potentiels traitements futurs pour améliorer la prise en charge de ce syndrome.

What is already known about the topic?

Richter's syndrome is a rare disease that results from the transformation of chronic lymphocytic leukemia, or of low-grade lymphoma, into an aggressive lymphoma. Recently, there is has been no clear therapeutic progress made in this pathological domain; in the near future, however, the advent of new molecules could significantly change this syndrome's management.

What does this article bring up for us?

This article constitutes a literature review on the epidemiology, diagnostic criteria, and current management of Richter's syndrome that more particularly focuses on its transformation into diffuse large B-cell lymphoma. It also reviews the molecules currently under study, and potential future treatments to improve the management of this syndrome.

Louvain Med 2018; 137 (6): 328-336

MOTS-CLÉS ▶ Leucémie lymphoïde chronique, syndrome de Richter, transformation en Richter, lymphome B diffus à grandes cellules, traitement

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique de type B représente la maladie lympho-proliferative chronique la plus fréquente. Elle affecte plus souvent l'homme (56,5 %) avec un âge médian au diagnostic de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. L'incidence standardisée sur la population mondiale est de 4,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme.

En 1928, Maurice Richter fut le premier à décrire un syndrome agressif, mortel, survenu chez un patient ayant développé de manière rapide et fatale des adénopathies généralisées et une hépato-splénomégalie. À l'époque, il parle de « sarcome à cellules réticulaires » chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (1).

Le terme « syndrome de Richter » fut utilisé à partir des années 1960, et concerne la transformation d'un désordre lympho-prolifératif de bas grade en un lymphome agressif.

Le syndrome de Richter se développe principalement chez les patients atteint de leucémie lymphoïde chronique.

Il s'agit, dans 90 à 95% des cas, de la transformation d'une leucémie lymphoïde chronique en un lymphome B diffus à grandes cellules de type ABC. Dans les 5 à 10% restants, on retrouve une transformation en lymphome de Hodgkin. Nous nous intéressons principalement, dans cet article, à la transformation en lymphome B diffus à grandes cellules.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence du syndrome de Richter, dérivant d'analyses de cohortes rétrospectives, est de 1 à 11% chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. L'incidence de transformation en syndrome de Richter varie selon les séries de 1 à 7%. On estime le taux de transformation de 0,5 à 1% par an (1).

Le temps d'évolution de la leucémie lymphoïde chronique n'est pas toujours long avant transformation en syndrome de Richter. Le temps médian pour le diagnostic est de 1,8 à 5 ans après le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique.

FACTEURS DE RISQUE

Un certain nombre de facteurs de risque ont été décrits pour le développement d'un syndrome de Richter.

Il existe des facteurs de risque clinique comme par exemple, le stade III ou IV de RAI, ou la préexistence d'un gros syndrome tumoral ganglionnaire (dit « bulky »). D'autres facteurs cliniques prédictifs d'évolutivité de la LLC, comme le temps de doublement rapide, le pattern et le pourcentage d'envahissement de la moelle, l'augmentation de la B2-microglobuline, ne prédisent pas spécifiquement la transformation en Richter (2).

L'autre versant s'intéresse aux caractéristiques génétiques prédisposant un patient ayant une leucémie lymphoïde chronique à développer un syndrome de Richter.

Dans les mutations germinales conférant un risque augmenté de Richter, on retrouve des polymorphismes nucléotidiques dans les gènes BCL2, CD38 et LRP4 (1). Le risque accru conféré par ces polymorphismes reste néanmoins modeste (2).

Les mutations somatiques peuvent également influencer la transformation en syndrome de Richter. Les malades porteurs de mutation NOTCH 1 présentent un risque majoré de 11 fois. La trisomie 12, indépendamment de NOTCH 1, confère également un risque plus élevé de transformation (2). La délétion 17P avec mutation de TP53, délétion de CDKN2a/b et l'activation de C-Myc sont également retrouvées.

Les caractéristiques propres des cellules B sont également mises en cause comme par exemple, le statut mutationnel IGHV, non muté dans ce cas-ci, ou une longueur courte de télomère.

Certains auteurs incriminent également l'utilisation de molécules particulières de chimiothérapie pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique comme par exemple les analogues des purines ou les agents alkylants. Il existe des études prospectives dont les résultats sont contradictoires ou non significatifs, dès lors ce point reste controversé (1). En effet, on ne peut déterminer si l'augmentation de l'incidence de syndrome de Richter après chimiothérapie est liée à la pression de sélection du traitement ou plutôt aux caractéristiques biologiques de la maladie (2).

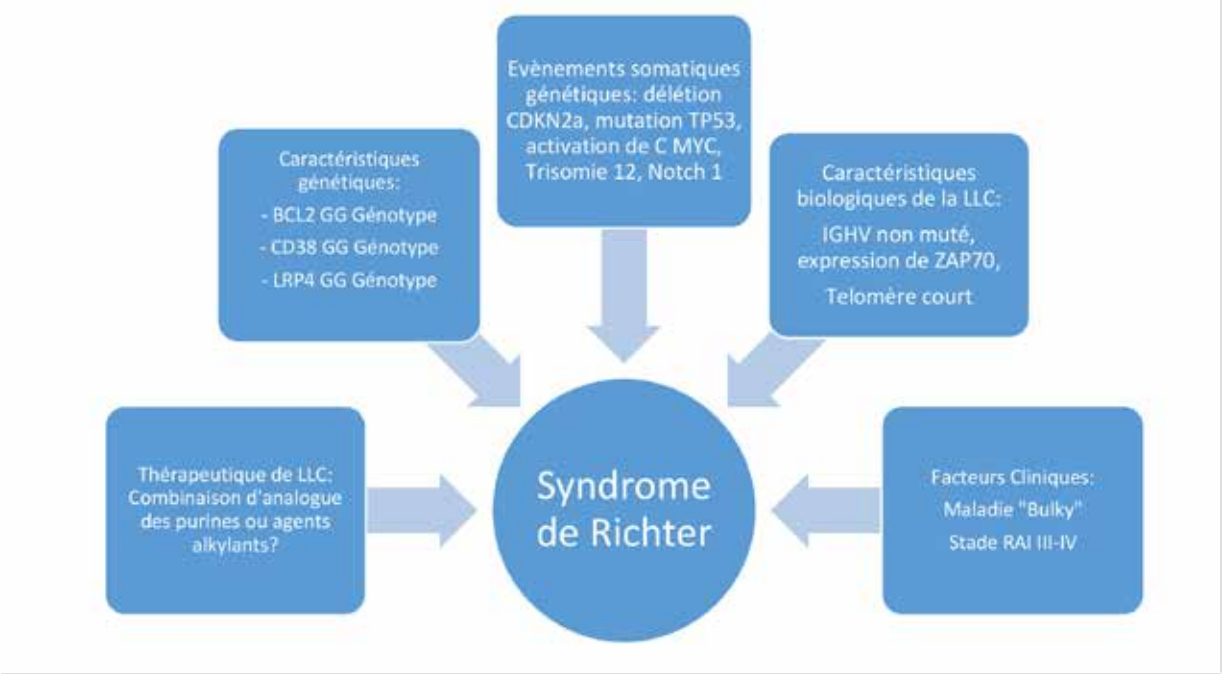
À l'ère des nouvelles thérapies pour la LLC, une question importante reste de savoir si l'utilisation de thérapies ciblées a un impact positif ou négatif sur l'incidence de la transformation en syndrome de Richter.

Avec l'utilisation de nouveaux agents ciblés chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique précédemment traitée, on a observé une transformation assez précoce - dans la plupart des cas dans les 12 à 18 mois suivant le début du traitement-après quoi, le risque de transformation est devenu stable.

Beaucoup de ces patients ont été lourdement prétraités (nombre médian de thérapies antérieures égales à 3) et présentaient des caractéristiques pathogéniques à haut risque telles que la délétion 17p (2). Ceci suggère que les clones agressifs, avec les prétraitements actuels, émergent très probablement sous la pression sélective de la thérapie et que le syndrome de Richter n'est pas induit par les thérapies elles-mêmes. Conformément à ce point de vue, les études qui s'intéressent aux thérapies ciblées comme traitement de première intention dans la LLC, ont montré une baisse significative de la transformation en Richter (2).

L'immunosuppression liée à l'EBV a également été mise en cause comme facteur de risque pouvant mener à un syndrome de Richter.

Figure 1. Facteurs de risque de développement d'un syndrome de Richter



DIAGNOSTIC

Les symptômes cliniques pouvant faire suspecter un syndrome de Richter incluent la présence de symptômes B, l'augmentation rapide de la taille des ganglions, la présence d'une maladie extra-nodale, l'hypercalcémie, l'augmentation marquée des LDH, …

Néanmoins, la présence d'un de ces signes cliniques n'est pas spécifique de la transformation en syndrome de Richter. Seulement 50 à 60% des patients avec une suspicion clinique reçoivent un diagnostic final de transformation (3).

Une documentation histologique par biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic de syndrome de Richter. Idéalement, il faut pouvoir prélever un ganglion dans sa totalité, ou un morceau de ganglion grâce à une biopsie chirurgicale. Si la lésion est inaccessible pour une biopsie chirurgicale, une biopsie à l'aiguille de gros calibre guidée par échographie ou TDM doit être réalisée (2).

En effet, une aspiration ou une biopsie à l'aiguille fine ne sont pas suffisantes pour approcher le diagnostic de Richter. Les échantillons obtenus par cette technique ne sont pas suffisamment représentatifs de l'architecture pathologique de la tumeur (4).

L'examen de premier choix dans le cadre d'une suspicion clinique et afin de guider la biopsie, est le PET-scanner. En particulier, la SUV peut aider à décider de la réalisation d'une biopsie mais aussi à déterminer quel site choisir afin de réaliser cette biopsie. Une SUV supérieure à 5 présente une haute sensibilité pour détecter la transformation en syndrome de Richter. La spécificité est relativement basse à 80%. L'utilité du PET-scanner est liée à une valeur prédictive négative à 97%, voulant dire qu'en la présence d'un PET-scanner négatif, la probabilité finale qu'une biopsie prouve une transformation en syndrome de Richter, est de seulement 3%. Une biopsie peut donc être évitée en présence d'un pet négatif (5). Néanmoins, la valeur prédictive positive est faible (53%), parce que beaucoup de lésions n'étant pas des syndromes de Richter peuvent être avides au FDG comme par exemple une LLC en progression, des métastases d'une tumeur solide, une infection, une inflammation ou tout autre désordre lympho-prolifératif.

Le reste du bilan dans le cadre de la mise au point d'un syndrome de Richter doit comporter la réalisation d'une biopsie médullaire, ainsi qu'un staging du système nerveux central en fonction des caractéristiques de la maladie, selon les mêmes critères que pour un lymphome B diffus à grandes cellules de novo.

PRONOSTIC

En général, le pronostic du syndrome de Richter est très défavorable, avec une médiane de survie après transformation de 8 à 16 mois dans les deux plus grandes séries disponibles (6). Néanmoins, ce pronostic est fortement relié à la relation clonale d'avec la leucémie lymphoïde chronique sous-jacente. En effet, les syndromes de Richter n'évoluant pas à partir du clone de la LLC sous-jacente (« clonally unrelated ») présentent une médiane de survie significativement plus longue, de l'ordre de 62 mois, tandis que ceux reliés clonalement (« clonally related ») présentent une médiane de survie de 8 à 14 mois.

Le lymphome B diffus ne dérivant pas du clone de la LLC sous-jacente, est semblable en termes de résultats cliniques et biologiques avec un lymphome B diffus de novo. En raison du profil génétique et du pronostic différent des lymphomes B diffus non reliés clonalement, Rossi et al ont proposé de traiter ces lymphomes comme des lymphomes B diffus de novo.

La détermination de ce lien de clonalité entre la LLC sous-jacente et le syndrome de Richter n'est pas facile à établir.

Les premiers tests ont été basés sur la comparaison des isotypes de chaînes légères ou lourdes d'immunoglobulines entre la LLC et le syndrome de Richter en utilisant l'immunohistochimie. Plus tard, la dépendance clonale a été évaluée par comparaison de la taille de la bande représentant le réarrangement du gène de l'immunoglobuline en utilisant le southern blot. Cependant, la limitation significative de ces deux techniques est leur incapacité à fournir une preuve définitive de l'identité clonale. Actuellement, la meilleure méthode à utiliser semble être l'examen de la séquence nucléotidique VH-D-JH de la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (IGHV) par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et séquençage (7).

Les sources d'ADN utilisées pour comparaison sont, l'ADN des lymphocytes circulants pour la LLC et l'ADN du lymphome B diffus transformé obtenu par microdissection par capture laser des cellules du lymphome.

Face à la difficulté de déterminer le caractère clonal ou non clonal du syndrome de Richter par rapport à la LLC sous-jacente, deux scores ont été créés par deux équipes différentes afin de prédire le pronostic sur base de facteurs cliniques et biologiques autres.

Le score de Tsimberidou *et al*, en 2006, appelé Score de Richter, est basé sur 5 caractéristiques : l'ECOG supérieur à 1, le taux de LDH élevé, la numération plaquettaire < 100 000, la taille de la tumeur> 5 cm, et le nombre de traitements précédemment reçus > 2 (8). C'est une aide à prédire la survie une fois la transformation établie.

Le score de Rossi *et al*. en 2011, est quant à lui basé sur l'ECOG, la présence ou non d'une mutation TP53 et la bonne réponse ou non à la thérapie d'induction (6). Ce système de notation, cependant, ne peut pas être utilisé pour prédire la survie chez les patients au diagnostic initial du syndrome de Richter puisque le modèle lui-même intègre la réponse à la thérapie d'induction comme l'une des variables (tab. 1).

TRAITEMENT

1. TRAITEMENT CLASSIQUE PAR (IMMUNO)-CHIMIOTHÉRAPIE

Le choix des molécules de chimiothérapie pour le traitement du syndrome de Richter, suit l'évolution progressive des traitements utilisés chez les patients atteints de lymphomes agressifs non hodgkiniens.

Différentes approches ont été envisagées, mais celles-ci sont principalement basées sur des études de phase II. Malgré leur activité prometteuse en termes de réponse complète, les traitements désignés pour la prise en charge des lymphomes agressifs sont sévèrement toxiques chez le patient présentant un syndrome de Richter.

Tableau 1. Score de risque prédisant la survie dans le syndrome de Richter

Modèle de risque clinico-pathologique	Catégorie de risque	Survie globale médiane dans la cohorte originale (mois)
Tsimberidou *et al*. 2006	Faible (0 à 1 facteurs)	13
	Intermédiaire faible (2 facteurs)	11
	Intermédiaire haut (3 facteurs)	4
	Haut (4-5 facteurs de risque)	1
Rossi *et al*. 2011	Faible (ECOG > 1)	8
	Intermédiaire (ECOG PS 0-1 et mutation de TP53, ECOG PS 0-1, pas de mutation de TP53 et RC non atteinte)	25
	Haut (ECOG PS 0-1, pas de mutation TP53, RC atteinte)	Pas atteint

Facteurs de risques pronostics pour le score de RS (Richter syndrome) : statut de performance : >1 ; taux de LDH > 1,5 fois la normale ; taux de plaquettes < 100 * 10^9/L ; taille de la tumeur > 5 cm ; nombre de traitements antérieurs > 1.

L'attitude la plus courante consiste en l'administration de CHOP ou de R-CHOP, qui confère une balance raisonnable entre activité et toxicité.

Dans les études réalisées, le R-CHOP donnait un taux de réponse de 76%, et une médiane de survie de l'ordre de 27 mois (9). La mortalité liée au traitement était de l'ordre de 3%. Une toxicité hématologique était documentée chez 65% des patients et les infections constituaient la toxicité non hématologique la plus sévère touchant 28% de patients.

La chimiothérapie OFAR (Oxaliplatine, Fludarabine, Aracytine et Rituximab) induisait un taux de réponse de 40% avec une toxicité acceptable.

D'autres traitements de chimiothérapie consistent en l'administration d'hyper CVAD, un traitement fractionné de cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexamethasone, induisant une réponse de 41% (CR 38%), mais la médiane de survie était seulement de 10 mois. La combinaison de fludarabine, aracytine, cyclophosphamide, cisplatine et G-CSF a été rapportée comme ayant une activité limitée et une importante toxicité.

Ces traitements-là n'ont pas été aussi convaincants que le R-CHOP et ils occasionnent une toxicité hématologique importante de grade III ou IV.

Au vu de ces résultats, les chimiothérapies à base de rituximab comme R-CHOP et OFAR représentent le pilier pour le traitement d'induction chez les patients avec une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules.

Néanmoins, même si le taux de réponse est relativement haut, le devenir à long terme conféré par ses traitements n'est pas satisfaisant, comme en témoigne la courte survie sans progression (3 à 15 mois).

Chez les patients avec une transformation sans relation clonale avec la LLC sous-jacente, et qui n'atteignent pas la rémission complète, un traitement de rattrapage par R-DHAP/R-DHAOX (rituximab, dexamethasone, cytarabine et cisplatine ou oxaliplatine) ou par R-ICE (rituximab, ifosfamide et etoposide) peut être proposé, suivi par une autogreffe de cellules souches comme pour les patients présentant un lymphome B diffus de novo.

Pour les patients dont la transformation dérive d'un clone de la LLC sous-jacente, et qui ont déjà reçu précédemment une chimiothérapie à base d'anthracyclines, on peut également proposer des chimiothérapies de type R-DHAP, R-ICE, suivies ou non d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

2. RÔLE DE LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Sur base de l'efficacité limitée des traitements de chimiothérapie, le groupe européen de transplantation a investigué le rôle de la greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement de post rémission chez les patients avec un syndrome de Richter (10). Les résultats se basant sur des études rétrospectives, étaient plutôt encourageants. À 3 ans, le taux de survie sans rechute était de 27% après allogreffe de cellules souches et 45% après autogreffe. Le taux de mortalité sans rechute était de 26% pour l'allogreffe et l'autogreffe. La survie à 3 ans était de 36% après allogreffe et 59% après autogreffe. Néanmoins, la réponse à la chimiothérapie avant la greffe est le facteur influençant le plus le devenir en post greffe.

Globalement, l'allogreffe peut être proposé chez les patients avec un lymphome B diffus relié à la LLC sous-jacente sous réserve d'un donneur HLA compatible et d'un statut de performance adéquat. Une autogreffe de cellules souches peut être considérée chez des patients sélectionnés avec un LBDGC relié clonalement à la maladie qui n'ont pas un donneur convenable ou ne sont pas candidats à une allogreffe, du fait de l'âge ou des comorbidités. L'âge, le statut fonctionnel, les comorbidités et la chimiosensibilité de la maladie, déterminent si le patient est un candidat adapté ou non à une greffe de cellules souches.

3. IMMUNOTHÉRAPIE

Face à l'inefficacité relative de l'immuno-chimiothérapie traditionnelle pour traiter les syndromes de Richter reliés clonalement à la LLC sous-jacente, il est nécessaire de réaliser des études cliniques dans le but de cibler les lymphomes B diffus à grandes cellules de type ABC chimio-résistants et les anomalies moléculaires qui mènent à ces transformations**.**

Les nouvelles thérapies du type ibrutinib, idelalisib ou vénétoclax ont montré leur efficacité dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire.

De nouvelles drogues sont également à l'étude à différents stades pour la prise en charge du syndrome de Richter, comme : Ibrutinib, Acalabrutinib, Vénétoclax, Pembrolizumab, Selinexor…

a. Inhibiteurs des Bruton Tyrosine Kinases.

Les inhibiteurs des Bruton tyrosines kinases comme l'ibrutinib, sont des inhibiteurs sélectifs et irréversibles de la petite molécule BTK qui inhibe la signalisation BCR dans les cellules humaines B, via une occupation active spécifique du site.

L'ibrutinib a déjà démontré son efficacité dans la prise en charge des leucémies lymphoïdes chroniques en rechute ou réfractaires.

Une série récente mais très limitée de 4 patients a démontré que l'Ibrutinib avait une efficacité dans la prise en charge du syndrome de Richter (une rémission complète, deux réponses partielles, un décès lié à une infection par mucormycose) (Tsang *et al*., 2015) (11).

L'acalabrutinib est un puissant inhibiteur des bruton tyrosine kinase de seconde génération, avec une activité inhibitrice de BTK hautement spécifique. Cet agent est actuellement en cours d'investigation dans un certain nombre de maladies lymphoprolifératives. Une étude de

phase 1b comportant de nombreux bras de traitement, a présenté un bras « syndrome de Richter ». Les résultats intermédiaires ont montré que l'acalabrutinib possède une activité en tant qu'agent seul dans la prise en charge des syndromes de Richter, mais des efforts doivent être faits pour évaluer la molécule dans des études de phase II (12).

b. Antagonistes de Bcl-2

Le vénétoclax est une molécule mimétique de BH3 qui inhibe la protéine lymphocytaire B anti-apoptotique (Bcl-2), entraînant l'apoptose des cellules de la LLC. Ce médicament est très actif dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire.

Dans une étude de phase I / II, concernant la LLC en rechute ou réfractaire, le taux de réponse globale était de 77% dans les groupes avec augmentation de la dose (56 patients) et de 82% dans la cohorte d'expansion de 400 mg (60 patients). Au total, 18 patients (16%) ont développé un syndrome de Richter. La transformation s'est produite tôt pendant le traitement. La plupart des patients qui ont développé un syndrome de Richter avaient été traités plusieurs fois et possédaient plusieurs caractéristiques à haut risque telles que l'IGHV non mutée et la délétion 17p. Dans ces cas, la transformation en une maladie agressive peut représenter un mécanisme d'échappement tumoral de la suppression par l'inhibition de BCL2 et résulte probablement de la croissance sélective des sous-clones agressifs présents dans la tumeur avant l'initiation du vénétoclax (2).

Dans une étude de phase I, 7 patients avec un syndrome de Richter ont été traités avec des doses croissantes de vénétoclax et ont atteint un taux de réponse de 43% (pas de rémission complète). Une étude de phase II testant un autre inhibiteur de BCL2, le PNT2258, a été terminée précocement suite à un manque de recrutement de patients et une efficacité limitée.

c. Checkpoint pathway inhibitor

Une étude de phase 2 a récemment été publiée dans le journal *Blood*, visant à tester l'efficacité et la sécurité du Pembrolizumab, un anticorps humanisé anti PD-1, administré à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines chez des patients avec une LLC en rechute ou réfractaire ou présentant un syndrome de Richter et aussi dans le lymphome de bas grade. La publication rapporte les résultats de la cohorte LLC incluant les patients avec une LLC et un Richter (13).

Le critère d'évaluation principal (*primary endpoint*) s'intéresse au taux de réponse globale (ORR). Neuf patients avec un syndrome de Richter ont été inclus.

Le nombre moyen de cycles était de 3. La durée du traitement a été en moyenne de 13 semaines pour les patients avec un syndrome de Richter. Seuls les patients avec un syndrome de Richter avaient une réponse confirmée (1 réponse complète, une réponse partielle métabolique, 4 maladies stables, une maladie progressive. L'ORR était de 44% (intervalle de confiance à 95% : 14-79).

Le suivi médian s'est étalé sur une période de 10,4 mois. La survie globale médiane pour les patients avec un syndrome de Richter était de 10,7 mois. La survie sans progression médiane était de 5,4 mois pour les syndromes de Richter (95% CI, 2,8-12,2).

Les patients avec une réponse confirmée présentaient une augmentation de l'expression de PD-L1 et une augmentation du trend d'expression de PD-1, comparé aux patients sans réponse clinique.

Les principaux effets secondaires étaient de grades 1 ou 2. Une toxicité hématologique de grades 3 ou 4 a été observée chez 20% des patients.

La réponse clinique chez les patients avec une LLC en transformation est quelque peu encourageante, mais elle reste à explorer sur des échantillons de patients plus grands. Une étude de phase I/II combinant acalabrutinib et pembrolizumab est actuellement en cours de recrutement.

d. CAR T Cells

La thérapie par CAR T cells consiste à modifier en laboratoire les cellules T d'un patient afin de les diriger contre les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T sont prélevés dans le sang du patient. Le gène d'un récepteur particulier reconnaissant une protéine des cellules cancéreuses est inséré dans les lymphocytes T en laboratoire. Ce récepteur particulier est appelé « récepteur d'antigène chimérique (CAR) ». Un grand nombre de cellules T CAR sont cultivées en laboratoire et ensuite administrées au patient par perfusion. Les CAR T Cells exercent une activité anti-tumorale liée à la création d'une synapse immune entre la cellule T et la cellule cancéreuse ciblée, associée à la libération de cytokines pro-inflammatoires, résultant en un recrutement endogène de réponse immune (15).

La chimiothérapie de lympho-déplétion, suivie de l'administration de CAR T Cells (cellules T autologues modifiées qui expriment un récepteur d'antigène chimérique (CAR) spécifique pour CD19) ont montré des réponses complètes dans la LLA B (66-90% CR) et dans la LLC/ SLL (~ 60%) (16).

Une étude récente a évalué la sécurité et la faisabilité des CAR T Cells anti-CD19 chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique ayant précédemment reçu de l'ibrutinib. 24 patients ont reçu une chimiothérapie de lympho-déplétion et des CAR T cells anti CD19. Quatre semaines après la perfusion de CAR T Cells, le taux de réponse global (réponse complète [CR] et / ou réponse partielle [PR]) selon les critères de l'IWCLL (*international workshop of Chronic lymphocytic leukemia*) était de 71%. Sur 5 patients avec un syndrome de Richter, 2 ont montré une réponse complète, 1 une réponse partielle et 2 une maladie progressive (16).

D'autres données préliminaires sur l'administration de CAR T cells dans le syndrome de Richter ont montré des réponses moins encourageantes. Néanmoins, des études cliniques investiguant ces traitements dans le syndrome de Richter sont toujours en cours (17).

e. Autres drogues potentiellement candidates

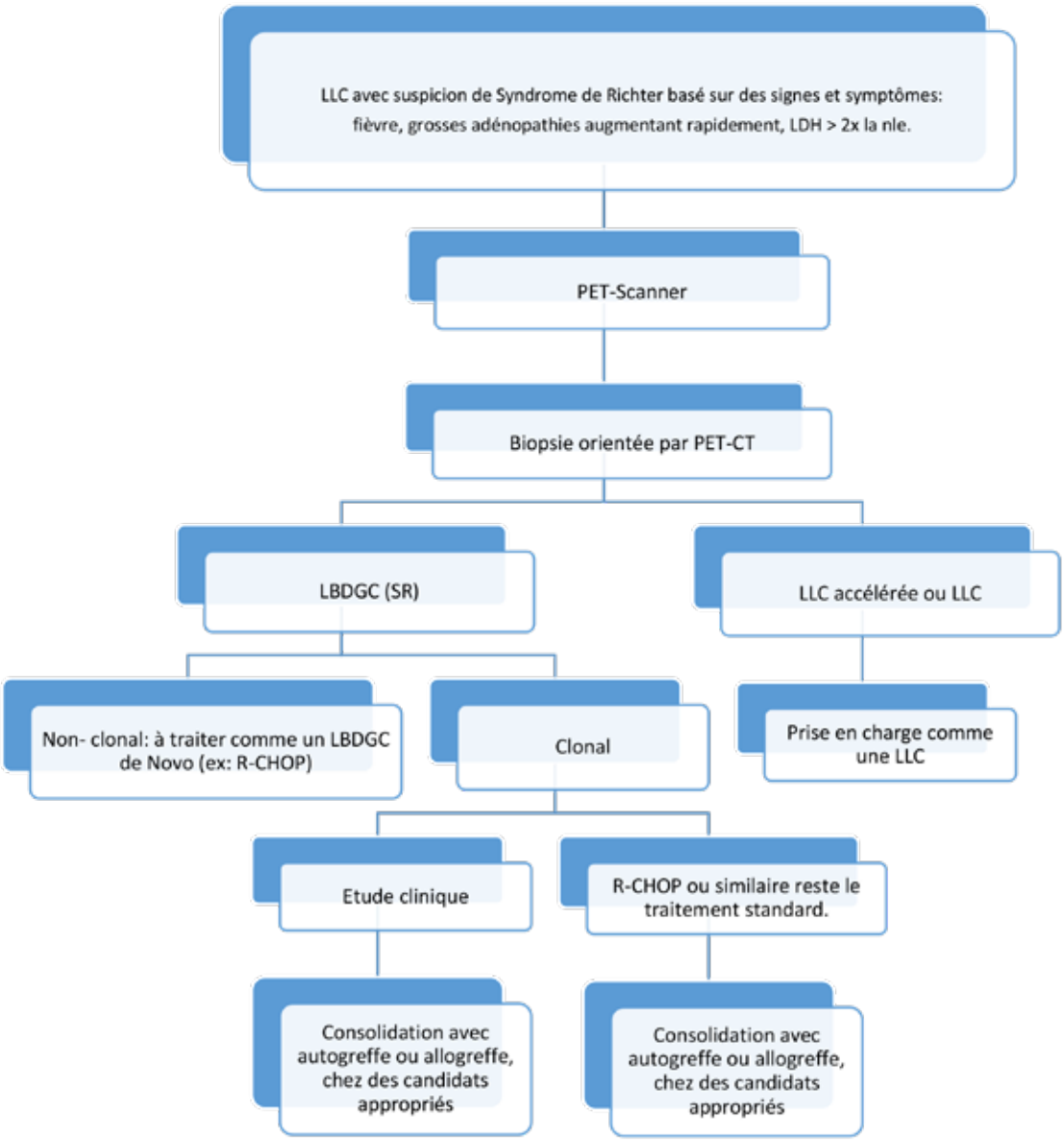
Le lenalidomide a montré une activité dans les lymphomes B diffus de type ABC, en combinaison avec le R-CHOP. Des inhibiteurs de CDK4 sont actuellement en développement dans des études pré-cliniques et cliniques.

Les patients avec une mutation somatique de NOTCH 1 pourraient se voir offrir une inhibition de NOTCH 1 à côté de l'immuno-chimiothérapie traditionnelle.

SUGGESTION DE PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE RICHTER

Le syndrome de Richter reste l'un des challenges majeurs dans la prise en charge d'un patient atteint de LLC. Un des facteurs les plus importants prédisant le devenir du syndrome de Richter, est son lien clonal avec la LLC sous-jacente. Les 20% des patients avec un lymphome B diffus à grandes cellules non relié clonalement à la LLC sous-jacente peuvent être traités comme un lymphome B diffus de novo, habituellement par R-CHOP. Pour les 80% de patients avec un syndrome de Richter relié clonalement à la LLC sous-jacente, le but initial du traitement qui actuellement consiste en l'administration de R-CHOP, est d'induire une réponse, qui peut éventuellement être consolidée par une greffe de cellules souches.

Figure 2. Suggestion de prise en charge de la variante lymphome B diffus à grandes cellules d'un syndrome de Richter



*LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules.

CONCLUSION

Le syndrome de Richter reste une aire de besoins majeurs dans l'étude des thérapies pour la LLC. L'avancement et les découvertes durant les dernières années ont revitalisé l'intérêt pour ce syndrome.

Malgré les résultats spectaculairement améliorés pour les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires qui sont traités avec de petites molécules inhibitrices de BTK (Ibrutinib), Bcl-2 (Vénétoclax) et PI3K-δ (Idelalisib), les résultats chez les patients atteints de syndrome de Richter restent largement insuffisants, en particulier chez ceux avec un syndrome de Richter dérivé du clone de LLC sous-jacent et avec mutation de TP53.

Un nombre limité mais en augmentation de marqueurs moléculaires et phénotypiques ont été mis en évidence pour faciliter l'identification des patients à risque de transformation en syndrome de Richter.

Néanmoins, il est actuellement difficile d'identifier au diagnostic, les patients qui sont destinés à transformer.

Etant donné le taux de réponse globale faible de l'immunochimiothérapie standard, de nouvelles molécules sont requises. Un diagnostic moléculaire en temps réel et des traitements nouveaux combinés et ciblés, sont prometteurs pour améliorer le devenir clinique. Pour tester la validité de telles approches dans une maladie rare, des études cliniques multicentriques, bien conçues et bien organisées sont nécessaires.

Lorsqu'ils sont disponibles, les patients doivent être traités dans des essais cliniques, en particulier avec une immunothérapie, et, dans la mesure du possible, recevoir une consolidation par greffe de cellules souches en cas de réponse complète.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Il est important, autant pour le médecin généraliste que pour l'hématologue, de pouvoir détecter les signes cliniques d'évolution potentielle vers un syndrome de Richter qui sont :

- augmentation rapide de la taille des ganglions ;
- fièvre ;
- augmentation des LDH, …

Un bilan précoce par PET-scanner et une éventuelle biopsie peuvent permettre un diagnostic précoce, avec prise en charge rapide, adaptée à l'âge et aux comorbidités du patient.

RÉFÉRENCES

1. Parikh SA1, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. Blood. 13 march 2014, vol. 123, number 11, 1647-1657.
2. Khan M, Siddiqi R, Thompson PA. Approach to Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. Ann Hematol. 2018 Jan;97(1):1-15. doi: 10.1007/s00277-017-3149-9.
3. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, *et al*. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol. 2008 ; 142 :202-15.
4. Davide Rossi and Gianluca Gaidano, Chapter 8 Richter Syndrome, Advances in chronic lymphocytic leukemia, advances in experimental medicine and biology 792, edition S Malek, Springer Science + Business Media New York 2013.
5. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, *et al*. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/ CT. J Nucl Med. 2006 ; 47 :1267-73.
6. Rossi D, Spina V, Deambrogi C *et al*. The genetics of Richter Syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood. 2011 ; 117 :3391-401.
7. Jamroziak K1, Tadmor T, Robak T, Polliack A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. Leuk Lymphoma. 2015 Jul;56(7):1949-58.
8. Tsimberidou A-M, O'BrienS, Khouri I, *et al*. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 2343-51.
9. Jenke P, Eichhorst B., Busch R, *et al.* Cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone plus rituximab (CHOP-R) in fludarabine refractory chronic lymphocytic leukemia or CLL with autoimmune cytopenia or Richter's transformation (RT): final analysis of a phase II study of the German CLL study group. Blood. (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011; 118:2860.
10. Cwynarski K, Van Biezen A, de Wreede L, *et al*. Autologus and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): a retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol. 2012 ; 30 :2211-7.

RÉFÉRENCES

11. Mazie Tsang,Tait D. Shanafelt *et al*. The efficacy of Ibrutinib in the treatment of Richter Syndrome. Blood. 2015, 5 march, volume 125 : 1676-1678.
12. Eyre TA, Schuh A An update for Richter Syndrome – new directions and developments. Br J Haematol. 2017 Aug;178(4):508-520.
13. Ding W, LaPlant BR, Call TG, Parikh SA, Leis JF, He R *et al.* Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL, Blood. 2017 Jun 29;129(26):3419-3427.
14. Choquet S, Dilhuydy M-S, Ysebaert L. Compte-rendu sur les avancées dans la leucémie lymphoïde chronique. Correspondances en onco-hématologie. Supplément 1 au vol. XII-n°4-juillet-août 2017.
15. Geyer MB, Brentjens RJ. Review : current clinical applications of chimeric antigen receptor modified T cells. Cytotherapy. 2016 Nov;18(11):1393-1409. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.07.003.
16. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Cherian S, Chen X,*et al*. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells After Failure of Ibrutinib ; J Clin Oncol. 2017 Sep 10;35(26):3010-3020.
17. Condoluci A, Rossi D. Treatment of Richter's Syndrome ; Curr Treat Options Oncol. 2017 Nov 21;18(12):75. doi: 10.1007/s11864-017-0512-y.

Conflit d'intérêt

Aucun

AFFILIATIONS

1. Médecin assistant candidat clinicien spécialiste en Hématologie, Université catholique de Louvain, Belgique.
2. Médecin spécialiste en Hématologie, Centre de lutte contre le cancer, Centre Henri Becquerel, Rouen.

CORRESPONDANCE

Dr. HÉLÈNE VELLEMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc

Hématologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

Traitement anticoagulant de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs en 2018

Cédric Hermans

Anticoagulant therapy of lower-extremity deep vein thrombosis in 2018

For most patients with lower-extremity deep vein thrombosis (DVT), direct oral anticoagulants (DOAs) can replace safely and effectively vitamin K antagonists (VKAs), with multiple benefits. Some DOAs can be started immediately upon diagnosis, without any previous treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH). In some settings and patients, initial LMWH therapy should, however, be favored. Though their use should not be trivialized and precautions are necessary, DOAs facilitate the management of the 3-month anticoagulation that is required in most DVT patients. DOAs, at full or reduced dose, are probably most beneficial in patients requiring prolonged or long-term anticoagulation. This article reviews the current management of DVT using DOAs and summarizes the main criteria for identifying candidates to prolonged or long-term anticoagulation.

KEY WORDS

deep vein thrombosis, anticoagulant therapy, LMWH, VKA, direct oral anticoagulant

Pour la plupart des patients avec thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs, les anticoagulants oraux directs (AODs) peuvent se substituer aux anti-vitamines K par rapport auxquels ils offrent des avantages multiples. Certaines de ces molécules peuvent être débutées d'emblée, dès le diagnostic, sans traitement initial et préalable par HBPM. Dans certains contextes et chez certains patients, un traitement initial par HBPM semble toutefois devoir être privilégié. Même si leur utilisation ne peut être banalisée et si des précautions restent de mise, les AODs facilitent la gestion de l'anticoagulation de 3 mois requise chez la plupart des patients qui présentent une TVP. C'est probablement pour les patients devant être anticoagulés de façon prolongée que les AODs, utilisés à dose complète ou réduite, semblent les plus prometteurs et devraient apporter les plus grands bénéfices. Cet article se propose de revoir les modalités de prise en charge de la TVP à l'ère des AODs en détaillant les grands principes permettant d'identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée.

Que savons-nous à ce propos ?

Un traitement par HBPM et un anti-vitamine K (AVK) se chevauchant pendant plusieurs jours jusqu'à obtention d'un INR thérapeutique et la poursuite de l'AVK seul avec des contrôles réguliers de l'INR ont constitué, pendant plusieurs décennies, le traitement anticoagulant de référence de la plupart des thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs.

Même si ce traitement est efficace, il est associé à des contraintes importantes et des risques hémorragiques non négligeables, limitant le nombre de patients candidats à une anticoagulation prolongée.

Que nous apporte cet article ?

Les anticoagulants oraux directs offrent une alternative validée, sûre, efficace et facile d'utilisation au schéma de traitement classique de la TVP. Ils facilitent, moyennant le respect de certaines précautions, l'initiation du traitement anticoagulant et surtout permettent d'envisager chez de nombreux patients à risque de récidive une anticoagulation prolongée efficace, sûre et moins contraignante.

What is already known about the topic?

For several decades, the standard anticoagulant therapy for most lower-extremity deep vein thrombosis (DVT) patients has consisted in the administration of low-molecular-weight heparin (LMWH) and vitamin K antagonist (VKA) overlapping for several days until a therapeutic INR is reached, followed by VKA alone under INR monitoring.

Though effective, this treatment is associated with significant constraints and bleeding risks, thus limiting the number of patients eligible for prolonged anticoagulation.

What does this article bring up for us?

Direct oral anticoagulants (DOAs) provide a validated, safe, effective, and convenient alternative to the traditional therapeutic regimen for DVT. They facilitate – with certain precautions – the initiation of anticoagulant therapy, and most importantly can offer a long-term effective, safe, and less burdensome oral anticoagulation to many patients at risk of DVT recurrence.

Louvain Med 2018; 137 (6): 337-345

MOTS-CLÉS ▶ Thrombose veineuse profonde, traitement anticoagulant, HBPM, AVK, anticoagulant oral direct

INTRODUCTION

Le but du traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) est d'éviter l'extension du caillot, réduire le risque d'embolie pulmonaire, soulager les symptômes, prévenir le syndrome post-thrombotique et la récidive de la TVP. L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la TVP. Pour les patients avec une forte probabilité clinique de TVP, et sans risque hémorragique élevé, le traitement anticoagulant doit être démarré en attendant les investigations complémentaires. Les dernières recommandations d'experts favorisent les anticoagulants oraux directs (AODs) par rapport aux anti-vitaminiques K (AVK) pour les patients présentant une TVP/EP (1). Classiquement, le traitement anticoagulant est poursuivi pendant 3 mois mais parfois de façon prolongée en cas de risque de récidive élevé (Figure 1).

Après une brève revue des anticoagulants disponibles et de leurs propriétés, cet article revoit de façon pratique les principes de prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en 2018 en mettant l'accent sur les arguments en faveur d'une anticoagulation prolongée et ses modalités.

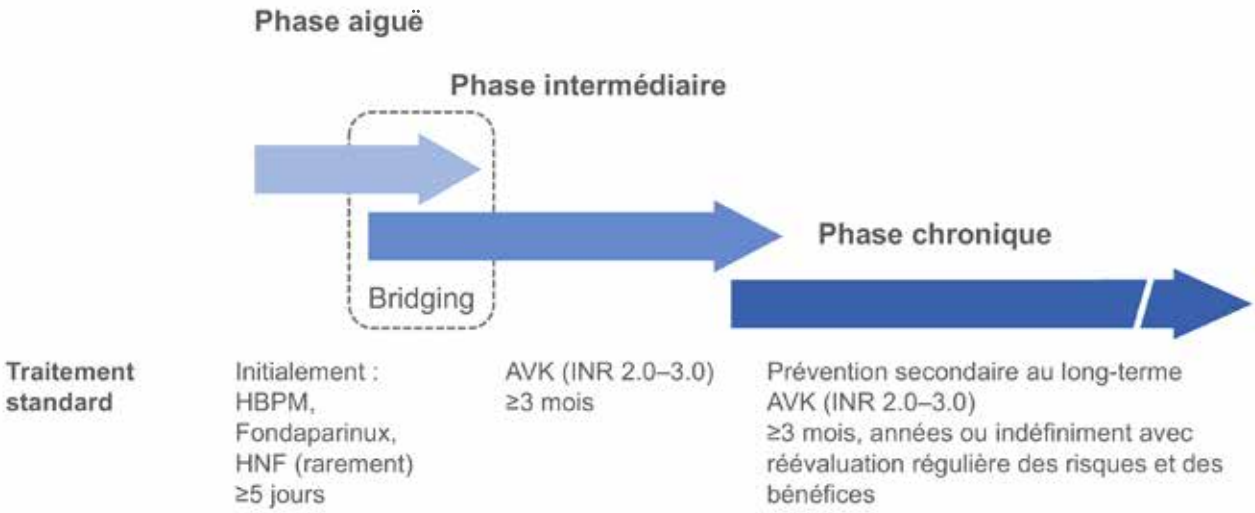
QUELS SONT LES ANTICOAGULANTS DISPONIBLES POUR TRAITER LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ?

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AODS)

Actuellement, le Rivaroxaban (2;3), l'Apixaban (4;5), l'Edoxaban (6) et le Dabigatran (7;8) sont tous remboursés en Belgique pour les patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) après avoir été validés dans la cadre de vastes études de phase III. De multiples publications récentes ont synthétisé les résultats de ces études en soulignant les bénéfices antithrombotiques de ces nouvelles molécules, comparables aux AVKs, le moindre risque hémorragique par rapport aux AVKs en insistant sur l'importance de respecter certaines précautions (9;10).

Les avantages des AODs sont multiples dans ce contexte (9). Ils n'ont pas besoin de monitoring biologique chez la plupart des patients, leur action n'est pas modifiée par le régime alimentaire et certains d'entre eux (Apixaban, Rivaroxaban) ne nécessitent pas l'introduction préalable d'héparine en cas de TVP/EP. Du moins, pour ces deux

Figure 1. Traitement "classique"de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse



C. Hermans

AODs, les études ont démontré qu'ils peuvent être utilisés d'emblée, dès le diagnostic, sans recours préalable à un traitement de quelques jours par HBPM. Ils ont également moins d'interactions que les AVKs, à l'exception d'interactions avec les traitements anti-HIV, anti-fongiques, immunosuppresseurs. Un des désavantages potentiels est l'absence d'antidote spécifique en cas de complication hémorragique ou de nécessité de réversibilité rapide, sauf pour le dabigatran pour lequel un agent neutralisant existe (Idarucizumab, Praxbind®) et est disponible (11;12). Des antidotes des AODs ciblant le FXa sont en cours de validation avec des résultats prometteurs (13). Le coût des AODS est (actuellement) très supérieur à celui des AVK, mais il est compensé par l'absence de nécessité de monitoring biologique régulier et une moindre incidence de complications hémorragiques.

Le Rivaroxaban et l'Apixaban ne nécessitent pas de traitement initial par d'HBPM (Figure 2). Pour l'Edoxaban et le Dabigatran une couverture par HBPM est nécessaire pendant au moins 5 jours avant que le traitement par AOD ne soit instauré en relais de l'HBPM (sans chevauchement toutefois, comme c'est le cas avec les AVKs).

Dans certaines circonstances (doute diagnostic, TVP étendue en phase précoce du traitement, TVP distale très limitée, grossesse, néoplasie, ….), il semble bienvenu de privilégier un traitement initial par une HBPM avant d'avoir recours (éventuellement) à un AOD.

Les anti-vitamines K (AVK) principalement utilisés en Belgique sont l'Acénocoumarol et le Phenprocoumone. Le traitement par AVK nécessite plusieurs jours pour être efficace. Le traitement parentéral par HBPM doit donc être poursuivi au minimum 5 jours, jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique entre 2 et 3 lors de deux dosages successifs à un intervalle de 24h ou plus. De plus, un traitement concomitant par HBPM est requis au moment d'initier le traitement par AVKs parce que ces derniers induisent au démarrage un état d'hypercoagulabilité (chute rapide de la protéine C anticoagulante).

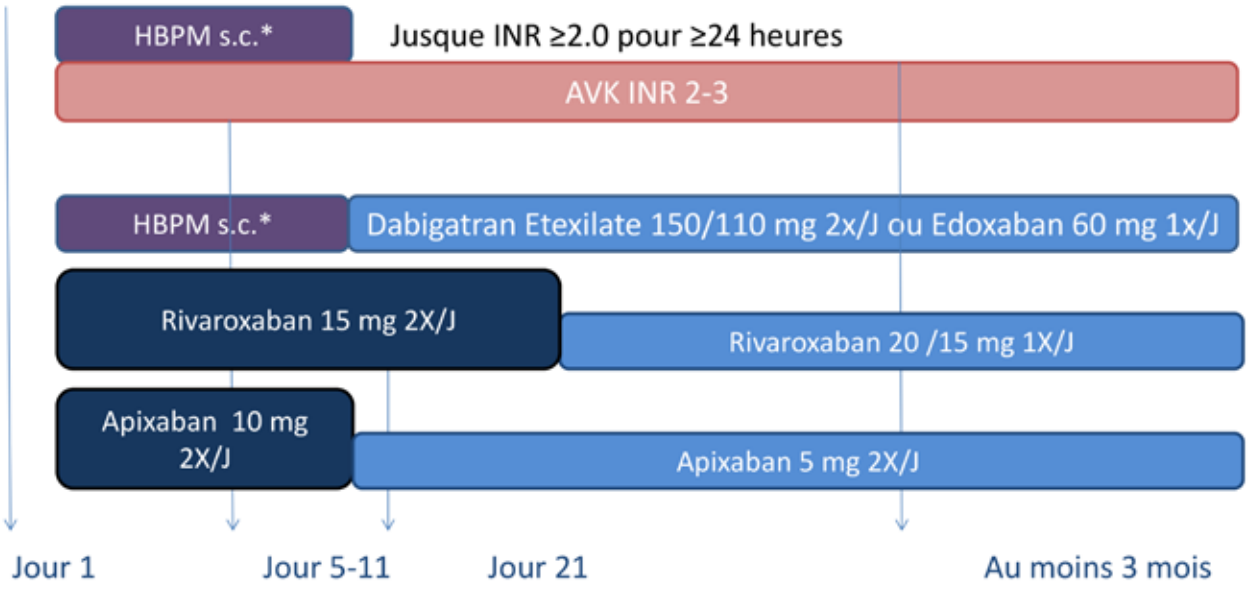
Le traitement par AVK, dans la majorité des cas, peut être débuté le jour du diagnostic. Le monitoring de ce traitement nécessite des prises de sang itératives pour contrôler l'INR étant donné qu'un nombre important de facteurs interfèrent avec l'activité des anti-vitamines K : l'alimentation, d'autres médicaments, etc..

FONDAPARINUX ET LES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM)

Le Fondaparinux et les HBPM (Enoxaparine, Nadroparine, Daltéparine, Tinzaparine) constituent les traitements standards de la TVP car ils sont aussi efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que l'Héparine non Fractionnée (HNF).

Le Fondaparinux est le premier choix, notamment en Suisse et en France. Cette molécule n'est toutefois

Figure 2. Modalités de traitement de la TVP par AODs



Kearon *et al.* Chest 2012;141:e419S-e494S; Schulman *et al.* N Engl J Med 2009;361:2342-52; Schulman *et al.* Circulation 2014;129:764-72; EINSTEIN Investigators N Engl. J Med 2010;363:2499-2510; Agnelli *et al.* N Engl J Med 2013;369:799-808; SKP Pradaxa Jan 2015

pas disponible et remboursée en Belgique dans cette indication. Son principal avantage est son origine synthétique, contrairement aux HNF et aux HBPM; il ne nécessite pas de contrôler les plaquettes car il n'induit en principe pas de thrombopénie immuno-allergique. La posologie recommandée est de 7,5 mg/j par voie sous-cutanée (5 mg/j si le poids est <50 kg et 10 mg/j si le poids est >100 kg) (14).

Les HBPM constituent le traitement de choix pour les femmes enceintes ou qui allaitent (données insuffisantes pour le Fondaparinux).

Lors d'insuffisance rénale avec une clearance de la créatinine <30 ml/min, il s'agit de diminuer les doses et/ou d'augmenter l'intervalle entre les doses, et de suivre l'activité anti-Xa ou alors de passer à une HNF (ce qui en pratique est rarement fait).

Pour les patients présentant une TVP dans un contexte néoplasique, les HBPMs constituent un traitement de choix même si un nombre croissant d'études démontrent que les AODs peuvent être utilisés dans ce contexte moyennant certaines précautions.

Compte tenu des forces et des faiblesses des divers types d'anticoagulants disponibles, un choix doit s'opérer en fonction des circonstances de survenue de la thrombose veineuse, tel que décrit dans le tableau 1.

TVP DISTALES

Le dernier consensus d'experts concernant les TVP distales est de traiter par anticoagulant si un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sont présents ou si le patient présente des symptômes très importants. En l'absence de ces éléments, il est possible de surseoir au traitement médicamenteux tout en répétant un doppler des membres inférieurs dans les 2 semaines. La décision thérapeutique dépendra alors d'une extension proximale du thrombus.

En cas d'anticoagulation d'une TVP distale, la durée est habituellement calquée sur celle d'une TVP proximale. Toutefois, pour des TVP distales limitées (veine musculaire, TVP distale mono-tronculaire), un traitement limité de 40 jours (6 semaines) est probablement suffisant, même si cette approche doit être validée.

Il est important de souligner que les AODs ont été validés parmi des patients présentant une TVP proximale. Dans la pratique, les AODs sont fréquemment prescrits pour des patients avec une TVP distale isolée (expérience personnelle).

QUEL ANTICOAGULANT PRIVILÉGIER EN CAS DE TVP ?

Sur base de ces éléments et des nombreuses études publiées démontrant clairement une non-infériorité antithrombotique et un moindre risque hémorragique

Tableau 1. Facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV

Comorbidités	Anticoagulant(s) de choix
Cancer	HBPM
Maladie hépatique ou coagulopathie	HBPM
Insuffisance rénale et clearance à la créatinine <30 ml/min	AVK HBPM avec suivi attentif de l'anti-Xa
Maladie coronarienne	AVK Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
Dyspepsie ou ATCD d'hémorragie digestive haute	AVK Apixaban
Grossesse ou possibilité de grossesse	HBPM
Mauvaise compliance	AVK AOD
Syndrome anti-phospholipide	HBPM – AVK

C. Hermans

des AODs par rapport aux AVKs, il semble légitime de privilégier un traitement par AOD (avec ou sans prétraitement par HBPM) chez tout patient présentant une TVP proximale, en l'absence de contre-indication (grossesse, insuffisance rénale, certains co-traitements, …). Pour les patients présentant une TVP proximale et étendue, notamment une TVP iliaque, les bénéfices et risques d'une thrombolyse doivent être évalués.

Il semble difficile de privilégier un AOD particulier et/ou de mettre à disposition du corps médical un seul agent, chacun présentant ses propriétés spécifiques (prise 1 à 2x/jour, interférences médicamenteuses, effets secondaires, validation spécifique). Les propriétés spécifique (mode d'action, propriétés pharmacocinétiques, métabolisme, excrétion, effets secondaires, interactions médicamenteuses, disponibilité d'un antidote spécifique) de chaque molécule doivent être rigoureusement prises en compte dans la prescription (15).

Le tableau 2 résume les modalités pratiques de prise en charge d'une TVP.

Il est important de souligner que les AODs n'ont à ce stade pas été validés pour les patients avec thrombose veineuse cérébrale, thrombose de la veine porte ou thrombose veineuse à d'autres sites inhabituels (même si on peut anticiper une efficacité comparable à celle démontrée dans la MTEV). De même, nous ne disposons pas de données concernant l'efficacité des AODs pour les patients sous AVK avec un INR cible > 2.5

DURÉE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

La durée de l'anticoagulation dépend des facteurs de risque sous-jacents et est sujette à controverse. La durée optimale d'anticoagulation dépend avant tout des circonstances de survenue de la TVP/EP (tableau 3) et de la présence de facteurs de risque de récidive qui doivent être identifiés.

À l'exception de certaines TVP distales (ci-dessus), il existe un consensus concernant l'indication formelle et indiscutable de traiter par anticoagulant tout patient présentant une TVP. Décider de la durée optimale d'anticoagulation et identifier les patients chez lesquels une anticoagulation prolongée est indiquée est une tâche complexe et souvent empreinte d'une certaine subjectivité. La décision de maintenir le traitement anticoagulant doit prendre en compte et intégrer de multiples paramètres décrits ci-dessous.

QUEL SCORE POUR PRÉDIRE LE RISQUE DE RÉCIDIVE ET IDENTIFIER LES CANDIDATS À UNE ANTICOAGULATION PROLONGÉE ?

Contrairement au score **CHA_2DS_2-VASc** largement utilisé pour prédire le risque d'AVC thrombo-embolique (premier épisode ou récidive) chez les patients en FA, il n'existe pas de score unique, largement adopté permettant de prédire

Tableau 2. Prise en charge pratique d'une TVP

Confirmation du diagnostic (localisation et extension du thrombus, gravité, EP associée ?)
Evaluer opportunité d'une hospitalisation (généralement pas indiquée)
Identification des facteurs de risque : TVP circonstancielle versus idiopathique
Choix de la modalité d'anticoagulation la plus appropriée – HBPM (Antécédents d'allergie ? de thrombopénie ?) – HBPM puis AVK (Traitement antérieur par AVK ? Dose requise ? Hypersensibilité ?) – HBPM puis AOD (Dabigatran – Edoxaban) – AOD seul (Rivaroxaban - Apixaban)
Bilan biologique minimal (hémogramme / fonction rénale / tests hépatiques / tests de base de coagulation pour exclure coagulopathie sous-jacente)
Information du patient (à propos de la MTEV, complications..)
Estimation de la durée probable d'anticoagulation
Demande de remboursement si AOD (Idéalement demander d'emblée 1 an de remboursement)
Expliquer modalités de traitement au patient (livret d'information, carte d'identification)
Transmettre un courrier d'information et d'explication au médecin traitant
Prévoir à court terme une consultation de suivi pour évaluer tolérance, efficacité, adhérence

Tableau 3. Certitudes et incertitudes concernant la durée optimale d'anticoagulation après MTEV

	Durée d'anticoagulation	Circonstance(s)
Certitude	Anticoagulation courte de 3 mois	MTEV clairement provoquée / circonstantielle : Plâtre, post-op, immobilité (> 3 jours)
Certitude	Anticoagulation prolongée	Cancer actif, MTEV récurrentes idiopathiques, thrombophilie sévère (syndrome anti-PL, déficit en AT, ..)
Incertitude Ambigu	Que faire ? Anticoagulation courte Anticoagulation prolongée	TVP proximale et/ou EP idiopathique Cancer considéré comme guéri TVP/EP après trauma mineur, immobilité mineure, vol long courrier, hormonothérapie

rigoureusement le risque de récidive de TVP et d'identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée.

Toutefois plusieurs scores ont été récemment proposés et pour certains validés. Ils devraient permettre d'identifier plus rigoureusement/aisément les patients candidats à une anticoagulation prolongée (Tableau 4).

Il s'agit du score de vienne (Dynamic Vienna Prediction Model for Recurrent VTE http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/dvpm/) qui tient compte du sexe, de la localisation du thrombus, de la valeur des D-dimères et du délai écoulé entre la mesure des DD et l'interruption du traitement anticoagulant. Il s'agit par ailleurs du score DASH (D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy) récemment validé (16;17) ainsi que du score HERDOO2 (Hyperpigmentation, Edema, or Redness in either leg; D-dimer level ≥250 µg/L; Obesity with body mass index ≥30; or Older age, ≥65 years) également validé (18;19).

Une revue systématique récente a mis en lumière les limites de ces scores, l'absence de validation suffisante et l'impossibilité de les implémenter actuellement en routine clinique (20).

Les paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée sont détaillés dans le tableau 5.

DIFFICULTÉS DE DÉFINIR LA DURÉE OPTIMALE D'ANTICOAGULATION CHEZ CERTAINS PATIENTS

Sur base de la littérature actuelle, certaines conditions justifient formellement une anticoagulation courte ou prolongée. Il existe toutefois plusieurs situations cliniques pour lesquelles la décision d'avoir recours à une anticoagulation prolongée est très débattue.

À titre d'exemple, lors d'une TVP proximale idiopathique, la durée du traitement anticoagulant est à adapter en

Tableau 4. Scores proposés pour estimer le risque de récidive après arrêt du traitement anticoagulant suite à un épisode de MTEV idiopathique

Score	HERDOO2	Vienna	DASH
Predicteurs			
D-Dimer	X	X	X
Age	X	-	X
Sexe	-	X	X
BMI	X	-	-
Syndrome post-thrombotique	X	-	-
Site de la thrombose	-	X	-
Hormonothérapie	-	-	X

C. Hermans

Tableau 5. Paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée après une MTEV

Circonstances de survenue de la TVP/EP (Idiopathique versus circonstancielle)
Sévérité de l'accident thrombotique
Risques hémorragiques
Accidents thrombotiques antérieurs
Maladie inflammatoire chronique ou néoplasique sous-jacente
Antécédents familiaux / Thrombophilie (type et pénétrance au sein de la famille)
D-Dimères élevés après arrêt du traitement anticoagulant
Persistance de thrombi résiduels / hypertension artérielle pulmonaire résiduelle / maladie pulmonaire sous-jacente éventuelle
Qualité du traitement anticoagulant (AVK, AOD)
Préférences du patient
Compliance
Coût du traitement, remboursement

fonction du risque de saignement et des préférences du patient. Les arguments plaidant pour une anticoagulation au long cours sont : sexe masculin, syndrome post-thrombotique (SPT) résiduel modéré à sévère, bon contrôle de l'anticoagulation, D-dimères élevés à la fin du traitement.

Quelle que soit la décision prise, toutes les indications à l'anticoagulation à long terme doivent être revues chaque année pour réévaluer la balance risque-bénéfice de ce traitement (risques hémorragiques versus bénéfices antithrombotiques) et le choix de la molécule (21). Il s'agit d'une démarche difficile, nécessitant une réelle expertise clinique et qui n'est pas dénuée d'éventuelles implications médico-légales.

Il est important que les arguments/éléments justifiant une anticoagulation prolongée (ou la non prolongation) soient clairement explicités dans le dossier, communiqués au médecin traitant et expliqués au patient.

FAUT-IL DÉMONTRER LA RÉSOLUTION DU THROMBUS EN FIN DE TRAITEMENT ET POURSUIVRE EN CAS DE PERSISTANCE ?

Il n'est pas clairement démontré que la durée du traitement doive être influencée par la persistance de thrombi résiduels. Toutefois, si après une durée de traitement de 3 mois, il s'avère qu'il persiste un thrombus résiduel significatif surtout si toujours occlusif au niveau des veines des membres inférieurs, il semble légitime de poursuivre le traitement anticoagulant afin d'augmenter les chances de résolution (durée difficile à préciser d'autant plus que chez certains patients une résolution complète ne sera jamais obtenue).

QUEL AGENT ANTICOAGULANT POUR UNE ANTICOAGULATION PROLONGÉE ?

Les options de traitement antithrombotique au long cours sont le maintien du traitement par AVK (éventuellement à dose réduite en visant un INR entre 1.5 et 2), le remplacement de l'AVK par une faible dose d'aspirine, la poursuite par un AOD, éventuellement à dose réduite.

Plusieurs études ont évalué une anticoagulation prolongée par AVK en visant un INR réduit entre 1.5-2, soit par rapport au placébo (étude Prevent) (22) soit par rapport au traitement classique (étude ELATE - INR cible 2-3) (23). Ces études démontrent qu'une réduction de l'INR cible (1.5-2) n'est pas l'option thérapeutique de choix en cas d'anticoagulation prolongée par AVK.

Même si les données issues de la chirurgie orthopédique lourde et d'études récentes en prévention secondaire démontrent un effet préventif de l'aspirine sur la maladie thrombo-embolique veineuse, les bénéfices antithrombotiques sont largement inférieurs à ceux observés avec les anticoagulants (HBPMs, AVKs, nouveaux anticoagulants oraux) (24;25). Sur base de ces données, l'aspirine ne peut certainement pas se substituer aux anticoagulants. Elle peut toutefois apporter une certaine

protection chez les patients à risque de récidive de thrombose veineuse et chez lesquels les anticoagulants sont contre-indiqués tout en étant bien conscient que le degré de protection est bien moindre.

Plusieurs études récentes (extension trials) ont évalué les bénéfices des AODs utilisés de façon prolongée après un traitement de 6-12 mois d'un accident thrombotique veineux initial. Les 4 AODs réduisent significativement le risque de récidive d'accident thrombotique sans induire de saignements en excès. Il est évident que ces données ouvrent de nouvelles perspectives et permettent d'envisager de proposer une anticoagulation prolongée à un plus grand nombre de patients.

Se pose la question de la sécurité d'avoir recours à une réduite d'AOD (Rivaroxaban à raison de 10 mg/jour et Apixaban à raison de 2.5 mg deux fois par jour) au long cours chez tous les patients. Certaines études d'extension ont en effet inclus des patients à faible risque de récidive. On peut s'interroger à propos de la posologie optimale en prévention secondaire prolongée en cas de thrombophilie sévère, de thrombophilie multiple, d'antécédents thrombo-emboliques majeurs (EP massive, TVP très étendue) ou accompagnés de séquelles significatives (thrombus résiduel étendu, hypertension artérielle pulmonaire résiduelle,..).

Il est important de tenter de définir individuellement la posologie appropriée pour un traitement d'extension prolongé, en veillant à ne pas surdoser des patients à faible risque de récidive et sous-doser des patients à risque élevé.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT PROLONGÉ ET COMPLIANCE

En termes de compliance et d'adhérence, il est important de souligner qu'elle est généralement meilleure parmi les patients anticoagulés compte tenu de leurs antécédents thrombo-emboliques veineux par rapport aux patients en fibrillation auriculaire (FA). De nombreux patients en FA sont anticoagulés préventivement (prévention primaire), alors que les patients anticoagulés compte tenu de leurs antécédents thrombotiques veineux ont tous un jour expérimenté une TVP et/ou une EP, ce qui a un impact sur leur adhérence (expérience personnelle).

CONCLUSIONS

Les AODS modifient fondamentalement la prise en charge de la MTEV (initiation, anticoagulation prolongée, réduction des risques hémorragiques, facilité d'utilisation). Certaines précautions doivent toutefois être respectées. De nombreux patients doivent être anticoagulés au long cours. L'identification des patients éligibles pour une anticoagulation prolongée demeure difficile. Il reste une place certaine mais limitée pour les AVKs et HBPMs. Les critères actuels de remboursement des AODs en Belgique doivent être adaptés afin de permettre au plus grand nombre de patients avec antécédents de MTEV d'être traités par les AODs.

RÉFÉRENCES

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H *et al*. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016; 149(2):315-352.
2. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS *et al*. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363(26):2499-2510.
3. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E *et al*. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366(14):1287-1297.
4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M *et al*. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369(9):799-808.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M *et al*. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 368(8):699-708.
6. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH *et al*. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369(15):1406-1415.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H *et al*. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361(24):2342-2352.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D *et al*. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 368(8):709-718.
9. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. Clin Med (Lond). 2014; 14(2):165-175.
10. van EN, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood. 2014; 124(12):1968-1975.
11. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Weitz JI. Dabigatran Reversal with Idarucizumab. N Engl J Med. 2017; 377(17):1691-1692.
12. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA *et al*. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015; 373(6):511-520.
13. Galliazzo S, Donadini MP, Ageno W. Antidotes for the direct oral anticoagulants: What news? Thromb Res. 2018; 164 Suppl 1:S119-S123.
14. Brandao GM, Junqueira DR, Rollo HA, Sobreira ML. Pentasaccharides for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12:CD011782.
15. Millar CM, Laffan MA. Drug therapy in anticoagulation: which drug for which patient? Clin Med (Lond). 2017; 17(3):233-244.
16. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C *et al*. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. J Thromb Haemost. 2017; 15(10):1963-1970.
17. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S *et al*. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost. 2012; 10(6):1019-1025.
18. Kruger P, Eikelboom J. HERDOO2 identified women at low risk for recurrence after 5 to 12 mo of anticoagulation for a first unprovoked VTE. Ann Intern Med. 2017; 167(6):JC33.
19. Rodger MA, Le GG, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR *et al*. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. BMJ. 2017; 356:j1065.
20. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. BMJ Open. 2016; 6(5):e011190.

RÉFÉRENCES

21. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood. 2014; 123(12):1794-1801.
22. Ridker PM, Goldhaber SZ, Glynn RJ. Low-intensity versus conventional-intensity warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2003; 349(22):2164-2167.
23. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA *et al*. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2003; 349(7):631-639.
24. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M *et al*. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012; 366(21):1959-1967.
25. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P *et a*l. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012; 367(21):1979-1987.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare avoir perçu des honoraires de consultance pour participation à des Advisory Boards et/ou la rédaction d'articles scientifiques des sociétés Daiichi-Sankyo, Bayer, Pfizer, BMS, Sanofi-Aventis, Boerhinger-Ingelheim.

CORRESPONDANCE

Pr. CÉDRIC HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'Hématologie Adulte

Avenue Hippocrate 10 B-1200 Brussels

E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be / E-mail (bis) : hermans.cedric@gmail.com

Intérêt de la protéine S100β dans la prise en charge du traumatisme crânien mineur aux urgences

Flore Tuyumbu MD (1), Andréa Penaloza MD, PhD (2), Said Hachimi-Idrissi MD, PhD (3)

La protéine S100β (P S100β) a suscité beaucoup d'intérêt dans le pronostic neurologique après un arrêt cardiaque ou un accident vasculaire cérébral mais c'est dans la prise en charge du traumatisme crânien mineur aux urgences que le dosage de la P S100β s'est démarqué. Les études mettent en avant son utilité potentielle pour l'exclusion de lésions neurologiques, permettant d'identifier des patients à faibles risques chez qui le scanner cérébral pourrait être évité, avec une relativement bonne sensibilité (IC: 50-100%). Ce dosage permettrait de conforter le diagnostic du clinicien en particulier chez les patients où l'examen neurologique est peu fiable.

Usefulness of S100β protein for managing minor head trauma in the emergency service

Over the last decades, the use of biomarkers in emergency medicine has considerably increased. While the P S100β protein has been considered as a neurological prognostic factor following cardiac arrest or stroke occurrence, it is principally in the minor head trauma management that the P S100β seems to be of interest. Studies have highlighted its usefulness for excluding neurological lesions, without performing brain computed tomography (CT), and this, with a good sensitivity close to 100% (CI: 50 to 100%). The P S100β analysis could be particularly helpful for clinicians in cases where the patient's neurological examination proves unreliable.

KEY WORDS

S100β, emergency service, head trauma, shock, cardiac arrest, diagnostic and prognostic strategy

Que savons-nous à ce propos ?

La prise en charge du traumatisme crânien mineur (TCMi) est une problématique quotidienne aux urgences. Face au faible nombre de patients ayant des complications intracrâniennes secondaires au TCMi et au risque potentiel lié à l'irradiation, en particulier chez les patients jeunes, la réalisation d'une tomographie cérébrale chez les patients ayant un examen clinique normal pose question. Le médecin urgentiste aimerait pouvoir identifier ces patients à très faible risque de complications. C'est dans cette optique que de nombreux travaux ont été réalisés avec la protéine S100β.

Que nous apporte cet article ?

Le traumatisme crânien est une problématique quotidienne de la salle d'urgences et le questionnement du clinicien quant à la réalisation ou pas d'une tomographie cérébrale chez les patients victimes d'un traumatisme crânien mineur avec un examen clinique normal se pose quotidiennement. Beaucoup d'articles ont paru ces dernières années sur l'utilisation de la P S100β chez cette catégorie de patients, avec de bons résultats en termes de sensibilité. L'utilisation d'un biomarqueur tel que la protéine S100β semble avoir un intérêt aux urgences pour identifier les patients à faible risque de complications après un traumatisme crânien mineur, chez qui la réalisation de la tomographie pourrait ainsi être évitée.

Cet article fait le point sur les différentes études afin déterminer la place du dosage de la protéine S100β aux urgences.

What is already known about the topic?

The management of minor head trauma (MHT) constitutes a daily concern in emergency services. Given the small number of patients with intracranial complications secondary to MHT, as well as the potential risk related to irradiation, particularly in young patients, performing a cerebral tomography in patients with a normal clinical examination is questionable. The emergency physician would like to be able to identify those patients at very low risk of complications, and it is in this perspective that several studies have been carried out with the S100β protein.

What does this article bring up for us?

Patients with head traumas are a daily occurrence in the emergency room, and the uncertainty of the clinician as to whether he/she should perform cerebral tomography in patients with minor head trauma and normal clinical examination represents a daily issue. Several articles concerning the use of P S100β in this patient category have been published in recent years, with good results as regards sensitivity. The use of a biomarker such as the S100β protein seems to be of interest in emergency services, enabling clinicians to better identify patients at low risk of complications after minor head trauma, in whom tomography could thus be avoided.

This article reviews these various studies in order to better assess the role of the S100β protein assay in emergency services.

Louvain Med 2018; 137 (6): 346-352

MOTS-CLÉS ▶ S100β, urgences, trauma crânien, choc, arrêt cardiaque, stratégie diagnostique et pronostique

INTRODUCTION

L'engorgement des services d'urgences est l'une des principales problématiques de santé publique rencontrées dans ce secteur au cours de la dernière décennie.

Son étiologie est multifactorielle (1): l'augmentation du volume d'admission de patients, la pénurie de personnel médical et infirmier, l'augmentation de la complexité de la gestion des patients, la diminution de capacité de certains hôpitaux, etc…

À ceci s'ajoute la problématique du déficit budgétaire, obligeant à soigner plus de patients avec moins de moyens tout en restant aussi performant et compétent.

Face à ce nombre de patients en perpétuelle croissance, la priorité des urgentistes est de détecter rapidement les patients graves nécessitant des soins immédiats, et ceux à faible risque de complications pouvant quitter le service, voire l'hôpital plus rapidement. L'une des solutions pour l'identification de ces sous-groupes de patients et une prise en charge efficiente réside dans l'utilisation des biomarqueurs (2).

La mesure et l'étude des biomarqueurs recouvrent une grande variété d'applications médicales:

- le dépistage oncologique: CEA, CA 19.9 … ;
- le diagnostic d'une pathologie: ex : troponine dans le syndrome coronaire aigu ;
- l'exclusion d'une pathologie: ex: d-dimères dans la maladie thromboembolique ;
- la stratification de la maladie ou de la réponse au traitement: ex: le lactate dans le sepsis ou le PSA dans le cancer de la prostate.

Ils ont l'avantage d'être accessibles par un test sanguin simple, parfois même au lit du patient ("bedside"). Cette facilité peut néanmoins entrainer le risque d'utilisations inadaptées en suscitant des explorations complémentaires inutiles, parfois même délétères pour le patient, rappelant la nécessité de ne les doser que dans le cadre d'une suspicion clinique et d'une démarche diagnostique.

Dans cette revue, nous nous intéresserons à la place de la P S100β dans la prise en charge du traumatisme crânien léger aux urgences. Cette indication est la plus connue mais la P S100β semble aussi occuper une place intéressante dans le pronostic neurologique après un arrêt cardiaque (3) ou un accident vasculaire cérébral de type ischémique et hémorragique(4); lors des pathologies type encéphalopathie (5), du choc et du sepsis au sens large (6).

PHYSIOPATHOLOGIE

La P S100β est une protéine intracellulaire régulant la disponibilité cytosolique du calcium. C'est une holoprotéine dimérique de 21kDa constituée soit de deux sous-unités β (monodimère) soit d'une sous-unité β et une sous-unité α (hétérodimère). Son nom lui vient de son excellente solubilité (à 100%) dans une solution saturée de sulfate d'ammonium à pH neutre.

La sous unité β lui confère sa spécificité cérébrale car elle est synthétisée principalement au niveau cérébral par les cellules astrogliales et les cellules de la gaine de Schwann au niveau de la moelle épinière, mais aussi par le cervelet, certaines cellules neuronales des substances blanche et grise. Elle est plus faiblement synthétisée, (30 à 100 fois moins) par des cellules extra-cérébrales comme les cellules dendritiques, les mélanocytes, les cellules de la moelle osseuse, les adipocytes, les chondrocytes, les lymphocytes, les cellules de Langerhans et certaines fibres musculaires.

La sous unité β exerce une activité autocrine en participant à la forme cellulaire ainsi qu'à la régulation de la prolifération et de la différentiation cellulaire. Elle exerce aussi une activité paracrine sur les astrocytes et les neurones adjacents, les adipocytes et d'autres types cellulaires en exerçant des fonctions de maintien de l'intégrité fonctionnelle et de développement du tissu cérébral par effet de croissance, de survie et d'apoptose. La libération de la PS100β est observée lors de lésions cérébrales d'origine vasculaire ou traumatique, suscitant un intérêt clinique majeur.

Son intérêt clinique et biologique est également à l'étude dans les situations de surexpressions de son gène (comme la Trisomie 21, le Creutzfzeldt-Jacob, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque ou encore dans le mélanome malin).

L'augmentation de concentration de la PS100β après une interruption (complète ou partielle) du flux sanguin lors d'un bas débit cérébral ou d'un traumatisme crânien, serait causée par un œdème cérébral diffus qui entraine la mort de la population cellulaire cérébrale la plus vulnérable à l'hypoxie, les cellules astrogliales (7). Cela engendre une altération de l'intégrité de leur membrane cellulaire et de la barrière hémato-encéphalique et mène au relargage de PS100β vers le compartiment extra cellulaire avec une fuite du fluide cérébrospinal vers la circulation sanguine.

Le second mécanisme de l'ischémie consiste en des lésions de reperfusion contribuant aux dommages cérébraux via la génération de radicaux libres et de médiateurs inflammatoires (8).

La PS100β est présente de façon physiologique au niveau cérébral à une concentration de l'ordre de 1-2µg/L et de 0.02 à 0.1µg/L au niveau plasmatique. Le dosage du biomarqueur se réalise sur le sérum à partir d'un prélèvement veineux. C'est une molécule très stable car l'échantillon sanguin peut être conservé à des températures allant de +4°C à -80°C (9) pour des périodes allant respectivement de 48h à plusieurs mois sans interférence sur le dosage analytique et ce même en cas d'échantillon hémolysé. La détection et la mesure de la concentration de la protéine en milieux biologiques sont réalisées par immunodosage utilisant un mélange d'anticorps monoclonaux dirigé contre la sous unité β.

Le seuil de positivité sanguin de cette protéine varie dans la littérature entre 0.1µg/L à 0.15µg/L selon :

- la méthode de détection utilisée (immuno-radiométrie, -luminométrie, -absorbance…) ;
- la machine utilisée (Diasorin ®, Roche ®, Sangtec ®…) ;
- la production endogène naturelle de la protéine via les mélanocytes (les patients à peau foncée ou noire ont un taux plus élevé suite à une production cutanée accrue) (10) ;
- selon la fonction rénale du patient ;

Le dosage est obtenu aux urgences en 1 à 2 h selon la technique. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 30-90 min et son élimination se fait par voie rénale.

À la lumière de la littérature, nous analyserons la pertinence et la fiabilité des informations apportées par ce biomarqueur afin de déterminer la place de la P S100β dans la prise en charge des patients avec un traumatisme crânien mineur aux urgences.

LE TRAUMATISME CRÂNIEN MINEUR

Le traumatisme crânien mineur est un motif d'admission quotidien aux urgences. Il représente 71-98% de l'ensemble des traumatismes crâniens en Europe. Avec une incidence annuelle de 262 cas pour 100 000 habitants (11), le traumatisme crânien en général représente également l'une des causes significatives de morbidité et de mortalité chez l'adulte, et est l'une des principales causes de décès dans le traumatisme chez l'enfant.

L'évaluation clinique et neurologique du patient, afin de déceler des lésions cérébrales, sont parfois difficiles au vu entre autre du nombre important d'intoxications associées (alcool, drogues...). La tomographie cérébrale représente l'examen de référence pour la détection de ces lésions. Dans les catégories des traumatismes crâniens modérés (Glasgow Coma Scale (GCS) 9-13/15 avec signes neurologiques focaux) et sévères (GCS <8/15) la réalisation d'une tomographie cérébrale ne se discute pas. Ce qui ne semble pas être le cas pour les traumatismes crâniens mineurs, puisque les complications graves secondaires à ces traumatismes légers sont rares avec seulement 8% de lésions à la tomographie dont moins d'1% nécessitent une prise en charge neurochirurgicale (12). Le taux de mortalité suite à un traumatisme crânien mineur se situe entre 0,9 à 7,6 %, contre 29 à 55% en cas de traumatisme sévère (11).

Vu le risque accru de cancer lié aux irradiations, en particulier chez l'enfant et les jeunes adultes, le coût, l'accessibilité parfois limitée de la tomographie dans certaines régions durant la nuit et les week-ends et le nombre important de scanners négatifs, Il existe un besoin et une volonté d'identifier les patients à faible risque de complications afin de limiter la réalisation de scanner chez les patients ayant subi un traumatisme crânien mineur.

Ces quinze dernières années, plusieurs règles et recommandations ont été établies afin de permettre une classification reproductible du traumatisme crânien en 3 catégories : mineur, modéré, sévère et de guider et optimaliser leur prise en charge et le recours à la tomographie : les "New Orleans Rules"(13) paru en 2000, "Canadian CT rules"(12) paru en 2001, "Scandinavian Neurotrauma Committee guidelines"(14), parues en 2013 et révisées en 2015, analysant et détaillant l'intérêt du dosage de la P S100β dans la démarche clinique (15). Le traumatisme crânien mineur y est défini comme un coup sur la tête ou une rapide accélération/décélération ayant comme résultat l'un des symptômes suivants :

- une perte de conscience de moins de 30 min ;
- une amnésie post traumatique de moins de 24 h ;
- un comportement neuropsychologique anormal: toute période transitoire de confusion, une désorientation, une altération de la conscience, un score entre 14 et 15 sur l'échelle de Glasgow après le traumatisme ;
- une anomalie ou signes neurologiques focaux transitoires: convulsion post traumatique, hémiplégie, diplopie, … ;

Ces recommandations intègrent de nombreux travaux réalisés sur l'utilité clinique de la P S100β dans cette indication.

Dans le courant l'année 1995, on voit apparaitre un intérêt grandissant des équipes de neurologie pour la P S100β comme molécule de régulation cellulaire cérébrale et c'est également cette année-là qu'une première étude suggère l'intérêt potentiel de la P S100β dans le traumatisme crânien mineur (16).

C'est à la fin des années 1990 et au début des années 2000, que ce biomarqueur prend une importance grandissante dans la prise en charge du traumatisme crânien mineur isolé. Mais les résultats sont obtenus sur de petites cohortes de patients, ce qui limite leur généralisation.

En 2006, *Biberthaler et al.* (17) confirment l'intérêt de cette protéine avec une cohorte observationnelle de 1309 patients victimes d'un traumatisme crânien mineur. Un dosage de la P S100β et une tomographie cérébrale sont effectués chez chaque patient afin d'évaluer la valeur du dosage. La détection de lésions cérébrales par le dosage de la protéine montre une sensibilité de 99% avec un intervalle de confiance à 95% (IC) entre 96-100%, une spécificité de 30% (IC: 29-31%) et une valeur prédictive négative de 99,7% (IC : 99-100%). D'autres grandes études confirment ces résultats, notamment l'étude de *Zongo et al.* (18) en 2010 avec une cohorte de 1560 patients, *Calcagnile et al.* en 2012 (19) sur une cohorte de 512 patients (en terme de sensibilité mais avec un IC entre 83-100%). Le tableau 1 résume les performances de la PS100B retrouvées dans l'ensemble des travaux publiés cités.

De même, *Laribi et al.* en 2013 (20) sur base d'une étude multicentrique de 431 patients confirment une bonne sensibilité, spécificité et une valeur prédictive négative proche des 100% (IC 96.9-99.9%). Ces derniers apportent cependant une nuance quant au délai de prélèvement de l'échantillon en comparant la sensibilité de détection de lésion à 3h et à 6h du traumatisme crânien. Il démontre que le meilleur taux de détection est obtenu lorsque le prélèvement est réalisé dans les 3 heures du traumatisme

Tableau 1. Performances de la PS100β chez l'adulte retrouvées dans l'ensemble des travaux publiés

AUTEURS	ANNÉE	TYPE ÉTUDE	COHORTE (N)	SE	IC	SPE
Romner et al (28)	2000	prospective	278	92%	74-99%*	66%
Ingebresten et al (29)	2000	prospective	182	90%	55-100%*	65%
Biberthaler et al (17)	2006	prospective	1309	99%	96-100%	90%
Müller et al (30)	2007	prospective	226	95%	76-100%*	31%
Morochovic et al (31)	2009	prospective	102	83.3%	58-96%	29.8%
Zongo et al (18)	2010	prospective	1560	99,1%	95-100%	19,7%
Müller et al (32)	2011	prospective	233	86.3%	65.1-97,1%*	31,7%
Kotlyar et al (33)	2011	prospective	346	96%	78-100%	13%
Calcagnile et al (19)	2012	prospective	512	100%	83-100%	28%
Egea-Guerrero et al (34)	2012	prospective	143	100%	78.2-100%*	32.8%
Cervellin et al (35)	2012	prospective	60	100%	83,2-100%*	58%
Metting et al (36)	2012	prospective	94	89.4%	66,9-98,7%*	28%
Wolf et al (37)	2013	prospective	107	72%	50,6-87,9%*	36,6%
Unden et al (15)	2015	prospective	662	97%	84-100%	34%

** IC non publié, calculé a posteriori*

aussi bien avec la méthode Roche Elecsys® (seuil 0.10 µg/L) que Diasorin Liaison® (seuil 0.15 µg/L) avec une sensibilité respective de 100% et 96,3% avec un IC de 86,8-100% et une valeur prédictive négative respective de 100% et 99,4% avec un IC respectivement entre 97,5-100% et 96,9-99,9%. Ces valeurs diminuent respectivement à 84,6% et 98.4% à 6h du traumatisme pour les mêmes seuils de détection en utilisant la méthode de Diasorin Liaison® et sont encore moins bonnes en utilisant la technique de Roche Elecsys® avec une sensibilité à 68% et une valeur prédictive négative à 94,4%. Un dosage tardif ou un second dosage n'est donc pas contributif dans la prise en charge du patient. Le tableau 2 résume les résultats obtenus selon le délai de prélèvement.

En 2016, le KCE (21) publie une revue de littérature sur l'utilisation de la PS100β dans le traumatisme crânien mineur et met en avant la relativement bonne sensibilité de la protéine quant à l'exclusion des lésions cérébrales chez l'adulte mais conclut en soulignant l'importance de la réalisation d'une étude prospective sur l'utilisation de la protéine dans la pratique clinique quotidienne afin de savoir si les données des différentes études peuvent être représentatives et extrapolables à la situation globale en Belgique. Cette conclusion prudente est basée sur l'étendue des IC des sensibilités des différentes études à notre disposition.

Sur le plan économique (22), l'utilisation courante du dosage de la protéine permettrait une diminution potentielle d'environ 25-30% du nombre de tomographies actuellement réalisées, et même jusqu'à 41% selon l'étude de *Laribi et al*, ainsi que du coût hospitalier engendré par une surveillance de 24h des patients ainsi qu'une diminution du temps d'observation et d'occupation des lits dans les services d'urgences.

CAS PARTICULIERS

1. LE PATIENT INTOXIQUÉ (ALCOOL)

Dans 20 à 30% des cas, les admissions aux urgences pour traumatisme crânien sont associées à une intoxication. L'examen clinique des patients est d'autant plus difficile que leur niveau d'intoxication fausse l'évaluation neurologique et la gravité de leurs lésions. Il a déjà été démontré que la consommation chronique et abusive d'alcool induit, à moyen terme, une dégénérescence des cellules cérébrales. Il est donc légitime de s'interroger quant à la fiabilité du dosage de ce biomarqueur, lui-même produit d'une lyse cellulaire cérébrale, pour la détection des lésions cérébrales post traumatique chez ces patients.

Tableau 2. Délai de prélèvement et son influence sur la sensibilité de détection des lésions après un traumatisme crânien (20)

Technique	Se 3h (IC 95%)	Se 6h	VPN 3h	VPN 6h
Diasorin Liaison®	96,3% (81-99%)	84,6% (65,1-95,6)	99,4% (96,9-99,9%)	98,4% (95,9-99,6%)
Roche Elecsys ®	100% (86,8-100%)	68% (49,7-86,3%)	100% (97,5-100%)	94,4% (92,2-98,2%)

En 2001, *Biberthaler, Mussack et al.* (23) comparent le taux de P S100β chez 89 patients divisés en deux groupes : patients sobres et les patients sous influence de l'alcool, avec ou sans traumatisme crânien. Les résultats obtenus sont peu convaincants et contradictoires quant à l'absence de différences du taux de la protéine chez ces deux groupes de patients.

En 2002, une nouvelle étude du même groupe montre chez des patients sous influence d'alcool et ayant un TCMin=139), une sensibilité de 100% et une spécificité de 50% de la protéine quel que soit le degré d'intoxication (légère, modérée ou sévère) mais l'intervalle de confiance dans cet article n'est pas mentionné (24). En 2013, Calcagnile et al confirment chez les patients en imprégnation éthylique ayant subi un TCMi et indemnes de lésions cérébrales, une majoration non significative (p=0.65) du taux de la protéine, en restant sous le seuil pathologique (25). *Enochsson et al* en 2005 obtiennent les mêmes résultats chez 19 patients, sous imprégnation et ayant subi un TMCi. Dans la seconde partie de leur étude, ils étudient le taux de la protéine chez des patients imprégnés sans traumatisme crânien (n=21) et confirment une majoration modérée du taux de protéine tout en restant sous le seuil pathologique de détection des lésions (26).

2. LE PATIENT ÂGÉ

En 2013, *Calcagnile et al* (26), montrent qu'il existe une élévation significative du taux de P S100β chez les patients de plus de 65 ans (p value=0.029). Ceci suggère que chez ces patients âgés, il est difficile de faire l'impasse sur la tomographie cérébrale. Ce n'est donc pas dans cette population de patients qu'il faut chercher à diminuer le nombre de tomographies cérébrales. Notons, que sur le plan de la radioprotection, ces patients sont également moins ciblés que les populations de jeunes patients et/ou d'enfants.

3. LE PATIENT SOUS ANTI-AGRÉGANT PLAQUETTAIRE

En 2015, *Thaler et al.* (27), sur une cohorte de 782 patients ayant subi un traumatisme crânien, montrent de façon inattendue, qu'il n'existe pas de différence significative du taux d'hémorragie cérébrale entre les patients prenant ou pas des anti-agrégants plaquettaire respectivement 5,9% vs 8,6% (p value= 0.215). Dans la prise d'une telle médication, la protéine S100β semble rester un excellent paramètre de détection de lésions cérébrales. Le taux devient plus important lorsque l'on s'intéresse au patient de plus de 65 ans.

AUTEURS	ANNÉE	COHORTE	RÉSULTATS	REMARQUES
Biberthaler et al (23)	2001	89	Taux PS100β: 0,04ng/ml ↑ 0,08-0,09ng/ml	Intox légère à modérée
Mussack et al (24)	2002	139	Se, VPN 100%	IC 82-100% *
Enochsson et al (26)	2005	20	↑ PS100β mais <seuil de positivité	Intox légère, modérée et sévère
Calcagnile et al (25)	2013	280	Se 100%, Spe 30% ↑ PS100β <seuil de positivité	IC non mentionné

** IC non publié, calculé a posteriori*

Chez les patients sous anti-agrégants, la P S100β semble garder sa valeur d'exclusion de lésions cérébrales avec une valeur prédictive négative de 99,6% et une sensibilité de 98% (IC : 89,5-99,7%). Néanmoins, le principe de précaution et le large IC suggèrent la poursuite de réalisation de tomographies en cas de doute clinique, au vu des tailles modestes des cohortes de patients et du peu d'études encore réalisées.

CONCLUSIONS

Le dosage de la P S100β combiné à l'examen clinique, semble avoir une bonne sensibilité pour guider le médecin urgentiste dans la prise en charge du traumatisme crânien mineur, et pour lui permettre d'identifier les patients à faible risque de complications chez qui la tomographie cérébrale peut être évitée. Il est d'autant plus efficace que le prélèvement est réalisé précocement dans les 3h ou 6h du traumatisme. Son utilité semble persister dans des situations particulières (les intoxications éthyliques où l'examen clinique est parfois peu fiable, les patients sous anti-agrégants…).

Néanmoins la sensibilité dans les études varie entre 72% et 100% avec un intervalle de confiance allant de 50% à 100%. Cette marge d'erreur potentielle (jusqu'à 50% selon l'étude) reste trop importante pour recommander à l'heure actuelle son implémentation dans nos services d'urgences, en comparaison avec d'autres biomarqueurs comme les D-dimères dans l'embolie pulmonaire où la marge d'erreur acceptée est de 3%.

Même si ce biomarqueur semble être très prometteur et que son utilisation est déjà proposée dans les pays scandinaves, on déplore néanmoins l'absence d'une large étude prospective multicentrique, dont les résultats permettraient de conforter la place de PS100β dans la démarche de prise en charge du traumatisme crânien mineur.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Le dosage de la P S100β dans la prise en charge du traumatisme crânien mineur semble très prometteur quant à l'identification de ces patients à faible risque de complications et permettrait ainsi d'optimaliser le recours au scanner cérébral. Sa sensibilité est d'autant plus élevée que le prélèvement sanguin se fait dans les 3 à 6h du traumatisme. Néanmoins, il manque encore à l'heure actuelle une étude prospective multicentrique pour conforter la place de P S100β dans la démarche de prise en charge du trauma crânien mineur.

RÉFÉRENCES

1. Di Somma S, Paladino L, Vaughan L, Lalle I, Magrini L, Magnanti M. Overcrowding in emergency department. An international issue. Intern Emerg Med. 2015; 10(2):171–175.
2. Claessens YE, Mallet-Coste T, Riqué T, Macchi MA, Ray P, Chenevier-Gobeaux C. Biomarqueurs en médecine d'urgence : progrès et mésusage. Presse Med. 2014; 43:74–80.
3. Larsson IM, Wallin E, Kristofferzon MJ, Niessner M, Zetterberg H, Rubertsson S. Post arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome. Resuscitation. 2014;85(12):1654-1661.
4. Nash LD, Bellolio F, Stead LG. S100 as acute marker of acute brain ischemia: a systematic review. Neurocrit Care. 2008;8:301-307.
5. Renner NA, Redmann RK, Moroney-Rasmussen T, Sansing HA, Aye PP, Didier PJ *et al*. S100B as a novel and accessible indicator for the presence of monocyte- driven encephalitis in AIDS. Neuropathol Appl Neurobiol. 2012;38: 162-174.
6. Routsi C, Stamataki E, Nanas Seraphim, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A *et al*. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. Shock 2006;26:20-24.
7. Hachimi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen DC, Schiettecate J, Ebinger G, Michotte Y *et al*. The evolution of serum astroglial S-100B protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. Resuscitation 2005;64(2):187-192.
8. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE,S-100,IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. Resuscitation 2007;75(2): 219-228.
9. Raabe A, Kopetsch O, Groß U, Zimmermann M, Gebhart P. Measurements of Serum S-100B Protein: Effects of Storage Time and Temperature on Pre-Analytical Stability. Clin Chem Lab Med. 2003; 41(5):700–703.
10. Ben Abdesselam O, Vally J, Adem C, Foglietti M-J, Beaudeux J-L. Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individuals. Clin Chem Lab Med. 2003, 49, Issue 5.
11. Peeters W, Van den Branden R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF *et al*. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. Acta Neurochir. 2015; 157(10):1683-1696.
12. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A *et al*. The Canadians ct head rule for patients with minor head injury. Lancet. 2001;357:1391-1396.
13. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux P. New Orleans ct rules, Indications for computed tomography in patients with minor head injury. N Engl J Med. 2000;343:100-105.
14. Undèn J, Ingebrigsten T, Rommer B, Scandinavian Neurotrauma Committee. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults an evidence and consensus-based update. BMC Med. 2013;11:50.
15. Undèn L, Calcagnile O, Undén J, Reinstrup P, Bazarian J. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. BMC Med. 2015;13:292.
16. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value?. J Neurol, Neurosur Psychiatry. 1995;59:103-104.
17. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. Shock. 2006;25: 446-453.

RÉFÉRENCES

18. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, Laborey M, Contrand B, Salmi LR *et al.* S-100B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. Ann Emerg Med 2012; 59: 209-18.
19. Calcagnile O, Undèn L, Undèn J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. BMC Emerg Med 2012; 12-13.
20. Laribi S, Kansao J, Borderie D, Collet C, Deschamps P, Ababsa R. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study. Clin Chem Lab Med. 2014;52(4):527-536.
21. San Miguel L, Benahmed N, Devos C, Roberfroid D. The role of biomarkers in ruling out cerebral lesions in mild cranial trauma. Health Technology Assessment (HTA): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 2016; D/2016/10.273/16.
22. Ruan S, Noyes K, Bazarian J. The Economic Impact of S-100B as a Pre-Head CT Screening Test on Emergency Department Management of Adult Patients with Mild Traumatic Brain Injury. J. Neurotrauma. 2009;26:1655-1664.
23. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Gilg T, Soyka M, Koller G *et al.* Elevated serum levels of S-100B reflected the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma. Shock. 2001:97-101.
24. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Heckl U, Gruber R, Linsenmaier U. Immediate S-100B and Neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. Shock. 2002;5: 395-400.
25. Calcagnile O, Holmen A, Chew M, Undèn J. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. Scandinavian J. Trauma, resuscitation and emergency Medecine. 2013; 21-52.
26. Enochsson L, Carlsson- Sanz S, Van der Linden J. The influence of alcohol and time on the S-100B levels of patients with minor head injury. Eur J Neurol. 2005;12: 445-448.
27. Thaler H W, Schmidsfeld J, Pusch M, Pienaar S, Wunderer J, Pittermann P. Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older. J Neurosurg. 2015;123(5):1202-1208.
28. Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Borgesen S. Traumatic brain damage: Serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings. J Neurotrauma.. 2000;17(8):641–647.
29. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundqvist C, Bellner J, *et al.* The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. Brain Inj. 2000;14:1047–1055.
30. Müller K, Townend W, Biasca N, Undén J, Waterloo K, Romner B, *et al*. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. J Trauma. 2007;62:1452–1456.
31. Morochovi R, Rácz O, Kitka M, Pingorová S, Cibur P, Tomková D, *et al*. Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. Eur J Neurol. 2009;16(10):1112–1117.
32. Muller B, Evangelopoulos DS, Bias K, Wildisen A, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Can S-100B serum protein help to save cranial CT resources in a peripheral trauma centre? A study and consensus paper. Emerg Med J. 2011;28(11):938-940.
33. Kotlyar S, Larkin GL, Moore CL, D'Onofrio G. S100b immunoassay: An assessment of diagnostic utility in minor head trauma. Emerg Med J. 2011;41(3):285-293.
34. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, Munoz-Sanchez MA, Vilches-Arenas A, Sanchez-Linares P, *et al*. Accuracy of the S100beta protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. Brain Inj. 2012;26(1):76-82.
35. Cervellin G, Benatti M, Carbucicchio A, Mattei L, Cerasti D, Aloe R, *et al*. Serum levels of protein S100B predict intracranial lesions in mild head injury. Clin Biochem. 2012;45(6):408-11.
36. Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, Schaaf JM, Van Der Naalt J. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury. Neurology. 2012;78(18):1428-1433.
37. Wolf H, Frantal S, Pajenda GS, Salameh O, Widhalm H, Hajdu S, *et al.* Predictive value of neuromarkers supported by a set of clinical criteria in patients with mild traumatic brain injury: S100B protein and neuron-specific enolase on trial. J Neurosurg. 2013;118(6):1298-1303.

AFFILIATIONS

1. Service des urgences, Clinique Saint-Jean, B-1000 Bruxelles
2. Service des urgences, Cliniques Universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles,
3. Service des urgences, Hôpital Universitaire de Gand, B-9000 Gent

CORRESPONDANCE

Dr. FLORE TUYUMBU

Clinique Saint-Jean

Service des urgences

Boulevard du Jardin Botanique 32 B-1000 Bruxelles

Tel : 02/221 94 42

floretuyumbu@hotmail.com

Schizophrénie et dysphorie de genre : est-ce juste une question de thalami ?

Bernadette Ibrahim[1], Vinciane Corman[1]

Schizophrenia and gender dysphoria: Is it only a question of thalamus?

Schizophrenia is a mental disease characterized by a personality dislocation. Gender dysphoria refers to the intimate, constant, and irreversible conviction of belonging to the opposite sex versus the origi-nal one.
For these two diseases, studies have reported a thalamic damage in two neighboring areas. We may wonder if these two areas of joint damage could be linked and thus explain this sexual identity disor-der in schizophrenic patients, thereby guiding us towards appropriate medical management.
In this article, we illustrate the medical care of schizophrenic patients affected by gender dysphoria by considering the representative case of a schizophrenic male patient who is searching for his sexual identity with the feeling of an "atrophic clitoris", along with an increase in adrenal androgens in labor-atory tests.
The medical care for these patients proves complex, as it requires us to come up with the right ques-tions.

KEY WORDS

Schizophrenia, gender dysphoria, thalamus, adrenal enzymatic bock

La schizophrénie est une maladie mentale marquée par une dislocation de la personnalité.

La dysphorie de genre est la conviction intime, constante et irréversible d'appartenir au sexe opposé à celui originel. La schizophrénie représente un critère d'exclusion au diagnostic de la dysphorie de genre.

Des études ont démontré une atteinte thalamique sur deux zones voisines pour ces deux entités.

Nous nous posons la question de savoir si ces zones conjointes peuvent être en lien et expliquer ce trouble de l'identité sexuelle chez des patients schizophrènes et dès lors la prise en charge qu'il conviendrait d'adopter.

Nous illustrerons la prise en charge des patients schizophrènes atteints d'une dysphorie de genre, en prenant pour exemple le cas représentatif d'un patient schizophrène de sexe masculin à la recherche de son identité sexuelle avec l'impression d'un « clitoris atrophié » et au bilan biologique, une majoration des androgènes surrénaliens.

La prise en charge pour ce patient est complexe et nécessite que l'on se pose les bonnes questions.

Que savons-nous à ce propos ?

Le sujet est peu décrit dans la littérature, mais les demandes en consultation sont fréquentes. La proximité des noyaux thalamique atteints dans ces deux affections pose la question d'un éventuel lien de causalité.

Que nous apporte cet article ?

Un outil de prise en charge pour les patients schizophréniques qui présentent un trouble de l'identité sexuelle.

What is already known about the topic?

Though the topic is barely described in the scientific literature, the requests upon consultation prove more common than expected. Due to the closeness of the thalamic nuclei that are affected in these two diseases, the question of a possible causality link arises and merits further attention.

What does this article bring up for us?

This article provides us with a tool designed for the medical care schizophrenic patients who suffer from a sexual identity disorder.

Louvain Med 2018; 137 (6): 353-357

MOTS-CLÉS ▶ Schizophrénie, dysphorie de genre, thalamus, bloc enzymatique surrénalien

INTRODUCTION

Monsieur G. est un patient atteint de schizophrénie. Il se présente en consultation pour un trouble de l'identité sexuelle avec l'impression d'une « ambiguïté sexuelle ».

La dysphorie de genre est la conviction intime d'appartenir au sexe opposé, avec un mal-être ressenti dans le sexe originel. Un des critères d'exclusion d'acceptation de la dysphorie de genre est la schizophrénie. Dès lors, ce patient suscite la réflexion.

La schizophrénie est une dislocation de la personnalité, une maladie mentale d'une extrême complexité, qui se développe le plus souvent chez de jeunes adultes. La perte de l'image de soi, la perte d'identité et la non-reconnaissance de son propre corps et de sa personnalité font partie des symptômes de la schizophrénie.

Toutefois un patient schizophrène peut-il être atteint en même temps d'une dysphorie de genre ou est-ce là seulement l'expression de sa schizophrénie ?

La compréhension du symptôme de trouble de l'identité sexuelle chez un patient schizophrène est délicate dans ce cas. En effet, des études ont démontré une atteinte possible au sein du thalamus au niveau du « bed nucleus » dans la dysphorie de genre et une atteinte thalamique du noyau médiodorsal dans la schizophrénie. Est-ce là, par une atteinte thalamique, un lien expliquant un trouble de l'identité sexuelle chez ces patients ?

Dès lors quelle attitude thérapeutique devons-nous adopter ?

Il nous est nécessaire de réaliser un bilan et une prise en charge adéquats pour répondre à la demande des patients. Les traitements hormonaux d'une dysphorie de genre et les traitements chirurgicaux ne sont pas dénués d'effets secondaires : l'acceptation d'une prise en charge pour une dysphorie de genre doit rester soumise à un diagnostic précis.

VIGNETTE CLINIQUE

Monsieur G., est un patient âgé de 36 ans. Il se présente en consultation d'endocrinologie, inquiet par son « sexe » et par son impression de « clitoris atrophié » à la base supérieure de la verge.

Il souhaiterait connaître son « vrai » sexe, ne sachant pas s'il doit accepter ou non son « côté féminin » qui, selon lui, s'exprime par cette zone au-dessus de sa verge. Il ne souhaite pas d'emblée une médication particulière.

Monsieur G. présente une gynécomastie bilatérale non douloureuse depuis 2 ans. Il dit avoir eu tendance à jouer à des jeux féminins dans son enfance et à porter, et porte toujours d'ailleurs, des vêtements et des sous-vêtements féminins. Le patient décrit une attirance sexuelle uniquement pour les femmes. Il a connu de nombreuses relations instables. Il n'est pas en couple et il n'a pas d'enfants. Ses érections sont normales et elles ne le gênent pas.

Notre patient est en incapacité de travail. Il a été officier dans l'armée pendant 8 ans. Le patient fume 8 unité-année-paquet, il ne consomme pas d'alcool et il n'a pas d'allergies connues.

Parmi ses antécédents, on retiendra une schizophrénie diagnostiquée en 2006, traitée par Xeplion® (Palipéridone : 1 comprimé 150 mg/4 semaines), *a priori* bien contrôlée. Le patient est suivi pour sa schizophrénie en hôpital de jour.

Ses antécédents familiaux sont sans particularités, notamment l'absence d'une schizophrénie, d'une bipolarité ou d'une dysphorie de genre chez ses parents proches.

Une zone légèrement incurvée à la base supérieure de la verge, pourrait être évoquée à l'examen clinique, toutefois celle-ci est non significative et ne correspond pas à un clitoris anatomique atrophié. La gynécomastie bilatérale est bien observable. Le volume testiculaire est normal. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. On relève le port de sous-vêtements féminins.

La biologie sanguine reflète une fonction thyroïdienne normale, des taux de progestérone, de delta-4-androstènedione et de DHEA-S élevés, un cortisol qui reste dans les normes et une testostérone normale. Le reste de l'analyse sanguine ne révèle aucune anormalité.

D'autres analyses complémentaires ont été effectuées pour pouvoir nous aider à mieux comprendre ce « trouble de l'identité sexuelle ». En effet, lors de l'analyse du caryotype, nous aurions pu trouver une anomalie des chromosomes sexuels expliquant peut-être, en partie, la clinique que nous avions, toutefois les résultats se sont avérés normaux avec un caryotype normal, 46 XY et l'absence d'aneuploïdie.

Face aux androgènes surrénaliens majorés et face à l'aspect incurvé au-dessus la verge, nous avons aussi réalisé un test à l'ACTH et pratiqué une IRM surrénalienne. Celle-ci démontre des glandes surrénales fines et régulières, pas d'image nodulaire. On notera seulement la présence d'une image kystique de 22 mm au niveau du rein gauche.

Devant la majoration de la prolactine, nous décidons de vérifier l'hypophyse pour exclure toute anomalie, sachant toutefois l'impact du Xeplion® sur cette valeur et un arrêt impossible de cette thérapeutique. L'IRM hypophysaire est rassurante, en effet, il n'y a pas d'adénome et on note une intégrité de la glande hypophysaire, de la posthypophyse, de la tige pituitaire et enfin du chiasma optique.

RÉSULTATS BIOLOGIQUES HORMONAUX

L'IGF-1 total est à 306,8 ng/ml (102,0-292,0), contrôlée normale à 269,4 ng/ml et l'ACTH est à 43,7 pg/ml (5,0-49,0). Le cortisol est normal à 385 nmol/L (130-500 nmol/L) ; l'androstènedione est majorée à 3,51 ng/mL (0,33-1,34) ainsi que le DHEA sulfate à 13,9 µmol/L (2,4-11,6) et la progestérone à 0,38 ng/mL (0,05-0,15).

La testostérone totale est dans les normes à 14,46 nmol/L (11,40-27,90).

Les gonadotrophines basales sont normales avec une LH à 8,1 UI/L (1,7-8,6) et une FSH à 4,2 UI/L (1,5-12,4). L'œstradiol est normal à 19 ng/L (8-43) ainsi que la SHBG à 34,1 nmol/L (18,3-54,1).

La prolactine est majorée à 27,6 µg/L (4,0-15,0), stimulable à 53,9 (probable interférence médicamenteuse par le traitement anti-psychotique).

La TSH est normale basse à 0,29 mU/L (0,27-4,20 mU/L) et la T4 libre est normale à 17,5 pmol/L (12,0-22,0).

La parathormone intacte est normale à 23 pg/ml (15-80) et la 25-OH-vitamine D est basse à 19 ng/ml (30-100).

Le 11-deoxycortisol est majoré à 131,4 ng/dl (>50) à l'état basal.

Le test au synacthen est normal. En effet, à 60 minutes, le cortisol répond de manière correcte à 597,2 nM ; et la 17-OH progestérone est normale à 60 min à 185,0 ng/dL donc < à 10 ng/ml.

Le 11-Deoxycortisol est correct à 277,7 ng/dl (< 400 ng/dL) et enfin la prégnenolone est correcte.

Le test à la TRH démontre une prolactine à 27,6 µg /L (4,0-15,0), stimulable à 53,9. Une TSH basse à l'état basal à 0,28 mU/L (0,27-4,2), stimulable de manière faible 2,83 à 30 min. Une GH avec une libération paradoxale à 30 min à 2,11 (<3,5 ng/ml), diminution par après.

Le test à la GnRH révèle une FSH basale 4,2 UI/L stimulable à 6,7, une LH basale 8,2 stimulable à 26,2 U/L.

Le reste du bilan biologique est tout à fait normal.

DISCUSSION

La schizophrénie et le trouble de l'identité présent chez certains de ces patients, nous amènent à nous trouver devant des cas complexes.

Le phénotype masculin s'oppose chez ces patients à une «personnalité» féminine ressentie.

Bien souvent, dans le contexte de leur schizophrénie, le développement d'une gynécomastie sous traitement anti-psychotique, voire comme chez notre patient, une incurvation non significative sus-pubienne, peut engendrer chez eux l'impression d'être une femme.

Aussi, l'expression de leur schizophrénie est-elle responsable du trouble identitaire, ou s'agit-il d'une vraie dysphorie de genre sur un terrain schizophrénique ?

La schizophrénie, aussi appelée dislocation de la personnalité, est une maladie mentale d'une extrême complexité qui se développe le plus souvent chez de jeunes adultes. Elle concerne environ 0,7% de la population mondiale. Les psychiatres posent ce diagnostic de personnalité disloquée lorsque coexistent ou se succèdent des comportements anormaux tels que les hallucinations visuelles ou auditives, le langage délirant, hermétique ou chaotique et les conduites incohérentes. On note aussi une humeur dépressive ou exagérément euphorique, une désorganisation de la pensée et une grande perturbation des relations affectives. Les étiologies multiples, physiologiques ou psychiques sont encore loin d'être élucidées et cela reflète la complexité dans la prise en charge d'un patient atteint de schizophrénie et il en est de même pour la dysphorie de genre (1). Il faut savoir que la schizophrénie est à ce jour bien traitée et contrôlée grâce à la médecine d'aujourd'hui, mais celle-ci ne guérit pas la maladie**.** Il ne faut pas oublier que ce patient est traité depuis 10 ans pour sa schizophrénie (2). Il semble *a priori* bien traité et suivi.

La discussion avec le psychiatre de notre patient, aboutit à un diagnostic de schizophrénie vraie, à présent stabilisée, voire améliorée depuis les démarches entreprises par le patient devant ce trouble de l'identité sexuelle. Il est convenu d'assurer un suivi commun rigoureux.

La dysphorie de genre est, quant à elle, caractérisée par la conviction extrême d'appartenir au sexe opposé, avec un mal-être ressenti dans le sexe originel. Elle concerne 1/11900-12900 hommes (Male to Female) et 1/30400-33800 femmes (F to M). Le sex-ratio (M-F) est de 2,5/1. Pour accepter ce diagnostic, plusieurs critères sont requis : le désir de vivre et d'être accepté comme membre du sexe opposé, la présence du trouble de l'identité sexuelle depuis au moins deux ans, l'absence de maladie mentale ou d'anomalie chromosomique, etc. Entrent en compte, bien évidemment, l'âge, la connaissance des bénéfices et risques du traitement hormonal, la phase de « real life test » et enfin le suivi psychiatrique-psychologique qui comprend cette phase de « real life test ». Selon la littérature, plusieurs hypothèses étiologiques existent, bien qu'incertaines. La première consiste en une perturbation de la différenciation sexuelle cérébrale. Cela touche la partie centrale de la strie terminale du bed nucleus et le noyau unciné hypothalamique (3). Une autre hypothèse implique une composante génétique, avec l'existence d'une dysphorie de genre chez plusieurs membres d'une même famille (4).

Ce patient n'est pas le seul patient schizophrène à se présenter en consultation de dysphorie de genre. Il pourrait exister une relation entre leur schizophrénie et le trouble de l'identité sexuelle (5,6). La littérature indique que le trouble schizophrénique semblerait impliquer le noyau thalamique médiodorsal, tandis que la dysphorie de genre intéresserait le bed nucleus (7), une région adjacente et intimement liée au noyau médiodorsal. En effet, il a été démontré, d'une part, que la différenciation sexuelle se produit au niveau du bed nucleus de la strie terminale au début de la vie fœtale, se prolongeant jusqu'à l'âge adulte et d'autre part, des études neurobiologiques ont démontré une modification des cellules du noyau thalamique médio-dorsal dans les maladies psychiatriques telles que la schizophrénie (8,9). Ainsi, au vu de ces résultats, nous pouvons nous questionner sur l'existence d'un lien direct entre la zone thalamique impliquée dans la schizophrénie et celle impliquée dans la dysphorie de genre.

Si, *in fine*, un traitement doit être entrepris chez ces patients pour une dysphorie de genre, ce traitement demeurera hormonal avec un suivi psychologique et psychiatrique au long cours. Ce traitement devra être de type transdermique et non oral, évitant ainsi le premier passage hépatique ; et par cela, la production des facteurs de l'inflammation n'en sera pas modifiée, et ceci, en sachant aussi les interactions possibles avec le traitement antipsychotique déjà pris (10,11). En effet, le métabolisme des œstrogènes, à prise orale, peut être augmenté lors de

l'utilisation concomitante de substances connues comme des inducteurs des enzymes responsables de la métabolisation des médicaments, spécifiquement des enzymes du cytochrome P450. Les traitements antipsychotiques pourraient ainsi interférer et engendrer des variations hormonales ; par ailleurs, les formes orales oestrogéniques accentuent la production des protéines de l'inflammation, augmentant ainsi le risque cardio-vasculaire, sachant que les traitements anti-psychotiques peuvent également majorer les risques thromboemboliques. Le tabagisme représente également un risque thrombo-embolique majoré.

En théorie, au long cours, après un traitement hormonal et un suivi psychologique, la majorité des patients finit par demander une prise en charge chirurgicale de réassignation sexuelle. Cet acte chirurgical est une contre-indication relative voire absolue chez les patients souffrant de schizophrénie, même si la schizophrénie est bien contrôlée. En effet, la chirurgie est un acte définitif qui peut être perçu par un patient schizophrène comme une mutilation. Le patient perd alors ses repères et peut aboutir au suicide. La chirurgie dans le parcours doit être extrêmement réfléchie voire contre-indiquée. Le suivi psychologique doit être assuré et le traitement hormonal quant à lui peut être proposé devant sa réversibilité. Il est à noter que le traitement de la dysphorie de genre peut faciliter l'intolérance au glucose. Par conséquent, un suivi au long cours des paramètres métaboliques devra être assuré pour prévenir l'apparition, entre autres, d'un éventuel diabète chez ces patients sous traitement anti-psychotique.

CONCLUSION

Pour accéder à une demande de changement de sexe, il existe des critères d'exclusion et parmi eux, la schizophrénie, même si celle-ci est bien contrôlée. Un patient schizophrène traité reste schizophrène, avec une dislocation de sa personnalité. Dès lors, un patient atteint de cette maladie ne saura jamais avec exactitude à quel sexe il appartient, ou à quel genre il appartient ; le changement de personnalité étant le point central de cette maladie. Si une « dysphorie de genre » est majeure chez un patient, il nous est parfois difficile de refuser catégoriquement la prise en charge, ces patients présentant une vraie souffrance. Des études démontrent une atteinte contiguë du thalamus pour ces deux entités et cela nous renforce sur la réévaluation des critères d'acceptation et sur une flexibilité au cas par cas. Une réassignation chirurgicale de changement de sexe, et donc radicale, n'est pas à considérer *a priori* ; par contre, une prise en charge hormonale, réversible, est envisageable. La prise en charge doit tenir compte des risques-bénéfices du traitement hormonal et de la qualité de vie de ces patients. Le suivi endocrinologique conjoint au suivi psychiatrique est indispensable.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lorsque nous sommes face à un patient atteint de dysphorie de genre sur un terrain de schizophrénie, le seul traitement à proposer est un traitement hormonal au vu de sa réversibilité. Un suivi psychiatrique est recommandé et nécessaire à la bonne prise en charge des patients. La chirurgie est quant à elle contre-indiquée dans ce genre de situation, à évaluer toutefois au cas par cas.

RÉFÉRENCES

1. Van Kesteren PJ, Gooren LJ, Megens JA. An epidemiological and demographic study of transsexuals in The Netherlands. Archives of sexual behavior. 1996 Dec; 25 (6): 589-600.
2. Institut national de la santé et de la recherche médicale sur la schizophrénie. (Mai 2014). Dossier réalisé en collaboration avec Marie-Odile Krebs, directeur de recherche à l'Inserm (unité 894), professeur de psychiatrie à l'université Paris-Descartes et chef de service à l'Hôpital Sainte-Anne à Paris.
3. Alelú-Paz R, Giménez-Amaya JM. The mediodorsal thalamic nucleus and schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2008 Nov;33(6):489-98
4. De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, Carael B, Heylens G, Rubens R, *et al.* Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. Eur Psychiatry. 2007; 22 (3): 137-141.
5. Mendrek A. Dismorphisme sexuel dans la schizophrénie. Sante Ment Que. 2007 Spring;32(1):351-65.
6. Andia AM, Zisook S, Heaton RK, Hesselink J, Jernigan T, Kuck J, *et al*. Gender differences in schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 1995 Aug;183(8):522-8.
7. Chung WC1, De Vries GJ, Swaab DF. Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood. J Neurosci. 2002; 22 (3): 1027-33.
8. Flaum M, Swayze VW 2nd, O'Leary DS, Yuh WT, Ehrhardt, JC, Arndt SV, *et al*. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. Am J Psychiatry. 1995; 152 (5): 704-714.
9. Gladue BA, Bailey JM. Spatial ability, handedness, and human sexual orientation. Psychoneuroendocrinology. 1995. 20 (5): 487-497.
10. Base de données du gouvernement sur les médicaments, Site de La Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les données sur les médicaments commercialisés sous forme de dispositifs transdermiques.
11. European Public Assessment Report (EPAR) 2007. Ionsys. European Medicines Agency. Réf: EMEA/H/C/612.

AFFILIATIONS

1 Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'endocrinologie, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. VINCIANE CORMAN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Spécialisée dans la dysphorie de genre
Service d'endocrinologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : vinciane.corman@gmail.com
Tél : 02/7645475

Voyages et grossesse : synthèse des recommandations actuelles

Hélène Reul[1], Bernard Vandercam[2], Pascale Grandjean[3], Julien De Greef[4]

Travels and pregnancy: summary of current recommendations

Travels and pregnancy are not incompatible. This article sought to provide an overview of the current recommendations on this topic and intends to be a tool for all practitioners, namely general practitioners, gynecologists-obstetricians, as well as midwives. To this end, we have chosen to investigate the following three topics: vaccination, malaria, and Zika virus.

Vaccinating a pregnant woman is often possible and at times even recommended. Several vaccines, however, must be avoided, as they are live vaccines. Malaria during pregnancy may be severe, and appropriate prophylactic treatment should therefore be prescribed.

Zika virus infection is associated with high risks for pregnant women. Appropriate precautions designed for pregnant women, women who plan to have a child, and partners of pregnant women have been summarized in this article.

These guidelines based on national and international recommendations likely evolve over time and should therefore be updated on a regular basis.

KEY WORDS

Pregnancy, travels, vaccine, malaria, Zika virus

Les voyages et la grossesse ne sont pas incompatibles.

Le but de cet article est de présenter les recommandations actuelles existant sur ce sujet. L'objectif est d'être un outil pour tous les praticiens (médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, sages- femmes, etc.). Nous avons choisi d'investiguer les trois thèmes suivants : vaccination, malaria et virus Zika.

Vacciner une femme enceinte est souvent possible et même parfois recommandé. Certains vaccins devront cependant être évités (vaccins vivants).

La malaria pendant la grossesse peut être sévère. Une prophylaxie appropriée doit donc être proposée.

Une infection à virus Zika pendant la grossesse est hautement risquée. Les précautions devant être prises par les femmes enceintes, les femmes avec un désir de grossesse et les partenaires des femmes enceintes ont été résumées dans cet article.

Ces guidelines sont basées sur des recommandations nationales et internationales.

Ces guidelines sont susceptibles d'évoluer dans le temps et doivent donc régulièrement être mises à jour.

Que nous apporte cet article ?

- Un outil destiné aux différents praticiens devant conseiller des patientes enceintes souhaitant voyager.
- Recommandations actualisées basées sur des publications nationales et internationales.

What does this article bring up for us?

- A tool intended for different practitioners in order to provide advice and guidance to pregnant women wishing to travel.
- Updated recommendations based on national and international publications.

MOTS-CLÉS ▶ Grossesse, voyages, vaccins, malaria, virus Zika

INTRODUCTION

S'il faut définir un moment idéal pour voyager dans le cadre d'une grossesse sans complication, il se situerait entre 16 et 28 semaines. Cette période est moins à risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré. Les nausées ont généralement disparu et la fatigue, les douleurs ligamentaires sont peu marquées (1). Par ailleurs, la plupart des compagnies aériennes interdisent les vols au delà de 36 semaines.

Il est important que les femmes enceintes soient informées des risques et des précautions à prendre lors des voyages. Il convient également de guider la femme enceinte dans le choix de la destination : les voyages non indispensables vers certaines régions seront évités ou reportés. Dans la mesure du possible, il est recommandé de référer les femmes enceintes planifiant un voyage vers une destination exotique à un centre de médecine du voyage.

Nous aborderons dans cet article les implications obstétricales relatives aux sujets suivants : vaccinations, risque de malaria et transmission du virus Zika dans la zone de voyage. Ces informations sont susceptibles d'évoluer dans le temps, en particulier celles relatives au virus Zika. Une mise à jour régulière de ces données est donc indispensable. Par ailleurs, par soucis de concision, certains sujets importants n'ont pas été abordés : hépatite E, diarrhée du voyageur, risque thrombo-embolique, qualité de l'infrastructure médicale et des soins obstétricaux, risque transfusionnel, etc. Il convient d'intégrer ces aspects dans la discussion avec la femme enceinte.

LES VACCINATIONS

Pendant la grossesse, l'administration de tout vaccin vivant doit être proscrite : rougeole-rubéole-oreillons, varicelle, BCG (Bacille de Calmette et Guérin) et vaccin oral contre la fièvre typhoïde. La fièvre jaune constitue un cas particulier, discuté ci-dessous. Il est également conseillé de ne pas débuter une grossesse dans les 4 semaines suivant l'administration d'un de ces vaccins (1).

Seront autorisés et même recommandés, selon la destination, les vaccins inactivés suivants : tétanos, diphtérie, poliomyélite, hépatite A, hépatite B, fièvre typhoïde, rage, méningo-encéphalite à tiques (Frühsommer Meningo-Enzephalitis), encéphalite japonaise. Par ailleurs, il ne faut pas oublier le vaccin contre l'influenza pour toute femme enceinte se préparant à voyager en période d'épidémie (le vaccin contre les souches circulant dans l'hémisphère Sud n'est cependant pas disponible en Belgique).

1. TÉTANOS ET DIPHTÉRIE

La vaccination contre le tétanos et la diphtérie est fortement recommandée même en l'absence de voyage.

En Belgique, les vaccins contre le tétanos et la diphtérie n'existent que sous forme de vaccin combiné. Rappelons que la vaccination contre la coqueluche (Boostrix®) est recommandé au 3è trimestre de chaque grossesse (entre 24 et 32 semaines) dans le cadre de la prévention des coqueluches néonatales (2).

Voici différentes combinaisons disponibles (3):

- le vaccin combiné Tedivax Pro Adulto® contenant les anatoxines diphtérique et tétanique n'est plus commercialisé en Belgique depuis juillet 2017 ;
- Boostrix® contenant les anatoxines diphtérique et tétanique et des antigènes de *Bordetella pertussis* (coqueluche). Ce vaccin est indiqué en cas de nécessité d'un rappel coqueluche ;
- Boostrix-Polio® contenant les anatoxines diphtérique et tétanique, des antigènes de *Bordetella pertussis* et des antigènes de 3 types de poliovirus. Ce vaccin est indiqué en cas de nécessité d'un rappel coqueluche et polio ;
- Revaxis® contenant les anatoxines diphtérique et tétanique et des antigènes de 3 types de poliovirus. Ce vaccin est indiqué en cas de nécessité d'un rappel polio.

Toutes ces combinaisons sont autorisées pendant la grossesse, quel que soit le terme (4). On choisira alors la combinaison la plus appropriée au statut vaccinal de la patiente. Rappelons qu'un tel vaccin est recommandé au 3è trimestre de chaque grossesse (entre 24 et 32 semaines) dans le cadre de la prévention des coqueluches néonatales. Si un rappel est réalisé avant 24 semaines, une seconde dose est théoriquement indiquée. On vaccinera donc préférentiellement vers 32 semaines.

En cas de primo-vaccination, trois injections sont nécessaires : la deuxième injection doit être administrée 1 mois après la première et la troisième 6 à 12 mois après la seconde (3).

Un vaccin de rappel contre le tétanos et la diphtérie doit ensuite être réalisé tous les 10 ans. Si la dernière injection de rappel a été réalisée il y a moins de 20 ans, une seule dose suffit pour provoquer une augmentation suffisante du taux d'anticorps. Dans le cas contraire, 2 injections à 6 mois d'intervalle sont nécessaires (3).

2. POLIOMYÉLITE

Le virus de la polio circule encore dans certains pays d'Afrique ou d'Asie.

La vaccination contre la poliomyélite est obligatoire en Belgique.

Le vaccin inactivé est autorisé pendant la grossesse. Le vaccin oral contenant le virus vivant n'est plus disponible en Belgique.

Il existe un vaccin contenant uniquement des antigènes de 3 types de poliovirus inactivés : Imovax Polio®. Il existe par ailleurs des vaccins combinés à utiliser pour les rappels (Boostrix-Polio ® et Revaxis ®).

La primo-vaccination a généralement été réalisée dans l'enfance. Dans le cas contraire, trois injections seront nécessaires (Imovax Polio®, Revaxis ®) : 2 injections à 2 mois d'intervalle et une troisième après 6 mois à 1 an (5). Par

ailleurs, un rappel après l'âge de 16 ans est généralement recommandé chez le voyageur.

Une vaccination de base complète protège contre l'infection mais pas contre le portage et la transmission. Le virus de la polio circule encore activement dans certains pays. Afin d'éviter son exportation, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a émis des recommandations actualisées concernant la réalisation d'une dose de rappel pour les voyageurs séjournant au moins 4 semaines au Pakistan, en Afghanistan ou au Nigeria (revaccination obligatoire à notifier dans le carnet de vaccination international – « carnet jaune »). Cette dose de rappel doit être réalisée entre 4 semaines et 12 mois avant de quitter le pays à risque. En RD Congo et en Syrie, une revaccination est fortement recommandée (6).

3. HÉPATITE A

Contrairement à la situation en Belgique et dans les pays développés, le virus circule activement dans les pays à faible niveau d'hygiène.

Le vaccin contre l'hépatite A (Havrix®, Vaqta®) est composé de virus inactivé. L'immunisation nécessite deux injections espacées de 6 à 12 mois. Notons qu'un niveau correct d'immunité est néanmoins déjà atteint après la première dose (80-90% chez le voyageur usuel).

La vaccination contre l'hépatite A est indispensable pour tout voyageur non immunisé se rendant en Asie, Afrique et Amérique latine. Elle est également conseillée pour les Caraïbes, l'Europe de l'Est et le sud de l'Europe si le voyage se fait dans des conditions d'hygiène rudimentaire (7).

4. HÉPATITE B

Le vaccin contient l'antigène HBs (antigène de surface du virus de l'hépatite B). Le schéma d'immunisation classique nécessite trois injections à 0, 1 et 6 mois. Des schémas de vaccination accélérés existent pour le voyageur « de dernière minute » : injection à 0, 1, 2 et 12 mois ou injection à J0, J7 et J21 ainsi qu'à 12 mois.

Plusieurs vaccins sont disponibles en Belgique : Engerix-B ®, Hbvaxpro®. Il existe également un vaccin combiné hépatite A et B : Twinrix ®. Il contient le virus de l'hépatite A inactivé et l'antigène HBs. Il s'administre selon le même schéma vaccinal que le schéma classique de l'hépatite B (7).

La vaccination contre l'hépatite B est conseillée aux personnes voyageant fréquemment en Asie, Afrique du Sud et Amérique latine ainsi qu'à celles séjournant pendant plusieurs mois dans une région tropicale ou subtropicale. Elle est également recommandée pour les voyageurs ayant des pratiques à risque de transmission du virus (rapports sexuels à risque, piercing, tatouages, etc.) quelle que soit la durée du voyage (7). En cours de voyage, le risque d'hospitalisation lié à la grossesse constitue un argument en faveur de la vaccination chez la femme enceinte (d'autant plus que la durée du voyage est importante) (1).

5. FIÈVRE TYPHOÏDE

Le vaccin oral (Vivotif ®) contient des bactéries vivantes atténuées et est contre-indiqué pendant la grossesse.

Le vaccin injectable (Thyphim Vi®) contient un polysaccharide capsulaire et peut être administré pendant la grossesse. Une seule dose est nécessaire et doit être administrée au moins deux semaines avant l'exposition. Elle offre une protection (incomplète) d'environ 3 ans (8).

La vaccination est recommandée pour les voyages de plus de 3 semaines vers le sous-continent indien), pour les patients « visiting friends and relatives » (VFR) dans des pays tropicaux ou subtropicaux ou pour des voyages aventureux dans de mauvaises conditions sanitaires (ce dernier type de voyage étant déconseillé pendant la grossesse) (8). Il convient ici de rappeler l'importance prépondérante de l'hygiène alimentaire en cours de voyage (eau en bouteille, « cook it, boil it, peel it or forget it »), *a fortiori* chez la femme enceinte.

6. RAGE

Le vaccin contre la rage (Rabipur ®, Vaccin Rabique Mérieux HDCV ®), à base de virus inactivé, peut être utilisé à titre préventif ou après une exposition. Pour rappel, toute morsure est par définition considérée suspecte.

En prévention, la primovaccination consiste en trois injections selon le schéma suivant : J0-J7-J21 à J28 (3). Des schémas accélérés existent J0-J4-J8 et un schéma J0-J7 a également été validé.

Cette vaccination préventive permet, en cas de morsure, de diminuer le nombre de vaccins à recevoir en post-exposition (2 doses au lieu de 4 ou 5) et d'éviter l'administration d'immunoglobulines spécifiques (pas toujours disponibles) (9).

Il est donc recommandé de vacciner les personnes voyageant dans des zones rurales isolées où le vaccin n'est pas disponible dans les 24h et où les immunoglobulines ne pourront pas être obtenues dans les 48 heures (ou au plus tard dans les 8 jours). Les voyageurs à risque (exposition professionnelle, voyage à vélo ou randonnée) doivent aussi se faire vacciner (9). La femme enceinte sera donc rarement concernée.

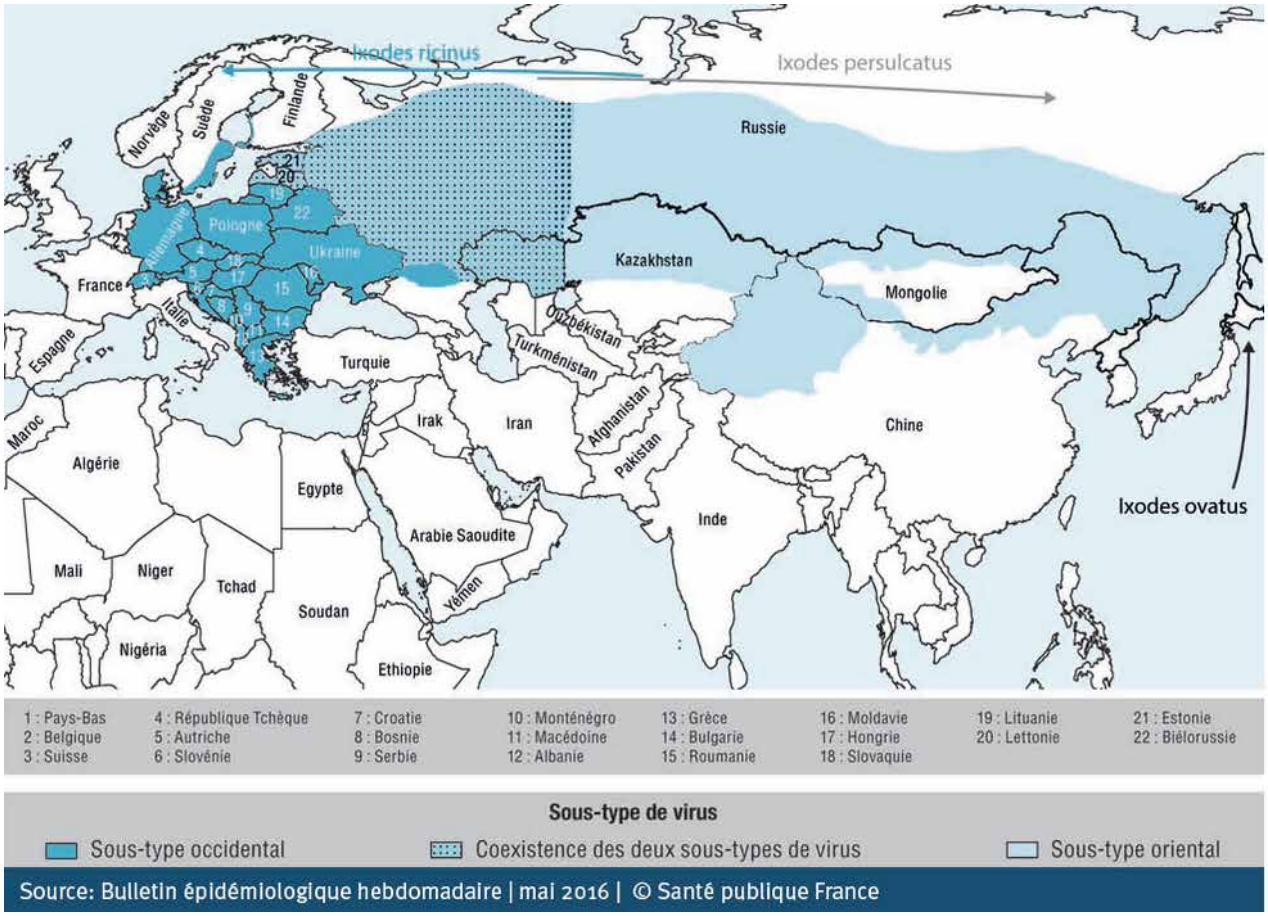
7. ENCÉPHALITE À TIQUES

L'encéphalite à tiques (*Tick-Borne Encephalitis*, ou *Frühsommer Meningo-Enzephalitis*) est une infection virale transmise par les piqûres de tiques. Elle est endémique dans les zones rurales et boisées le long de la « ceinture TBE » (Figure 1) (10).

FSME Immun® est le vaccin disponible en Belgique. Il contient le virus inactivé.

Le schéma vaccinal comprend 3 injections : les 2 premières injections sont espacées de 1 à 3 mois, la troisième injection doit être faite 5 à 12 mois après la seconde (3). Il existe un schéma accéléré avec injections à J0 et J14 et une troi-

Figure 1. Carte représentant les zones à risque de transmission du virus responsable de l'encéphalite à tiques (Santé publique France, 2016. Tous droits réservés) (10)



sième dose à 9 -12 mois. Un rappel est indiqué à 3 ans puis tous les 5 ans.

La vaccination est recommandée pour les séjours avec activités en plein air dans des certaines zones d'Europe centrale, d'Europe de l'Est et d'Asie (Figure 1). Il n'y a que peu d'expérience chez la femme enceinte, mais le vaccin est permis en cas d'indication réelle.

8. ENCÉPHALITE JAPONAISE

L'encéphalite japonaise est une maladie virale pouvant entraîner une encéphalite sévère (30 à 50 % de séquelles neurologiques et ou psychiatriques). Elle est transmise par les piqûres (nocturnes) de moustique Culex essentiellement dans les régions rurales d'Asie du Sud et du Sud-Est (Figure 2) (11).

Ixiaro® est le vaccin disponible en Belgique. Il contient le virus inactivé.

Il existe deux schémas vaccination possibles :

- schéma de vaccination classique: 2 injections avant le départ, à J0 et J28.

- schéma de vaccination accéléré: 2 injections avant le départ, à J0 et J7.

Dans les deux cas, pour une protection sur le long-terme, on effectuera une dose de rappel entre 12 et 24 mois. Le délai avant l'administration du rappel suivant n'est pas encore clairement établi mais serait de minimum dix ans (12).

Il n'y a que peu d'expérience chez la femme enceinte, mais le vaccin sera envisagé en cas d'indication réelle, c'est à dire en cas de voyage de minimum 4 semaines en zone endémique (12).

9. FIÈVRE JAUNE

La fièvre jaune est une maladie virale endémique dans certaines régions d'Afrique et d'Amérique du Sud (Figures 3 et 4) (13, 14). Elle est transmise par les piqûres diurnes de moustiques Aedes.

Le vaccin contre la fièvre jaune (Stamaril ®) contient le virus vivant atténué.

Pour les personnes immunocompétentes, une seule dose est nécessaire et confère une protection à vie. Ceci n'est probablement pas le cas des femmes vaccinées en cours de grossesse qui devront parfois bénéficier d'un rappel.

La présentation du certificat de vaccination (« carnet jaune ») est obligatoire pour entrer dans la plupart des pays endémiques. Elle l'est également pour certains pays non endémiques où le vecteur est présent (notamment

Figure 2. Carte représentant les zones à risque de transmission du virus de l'encéphalite japonaise (World Health Organization, 2012) (11)

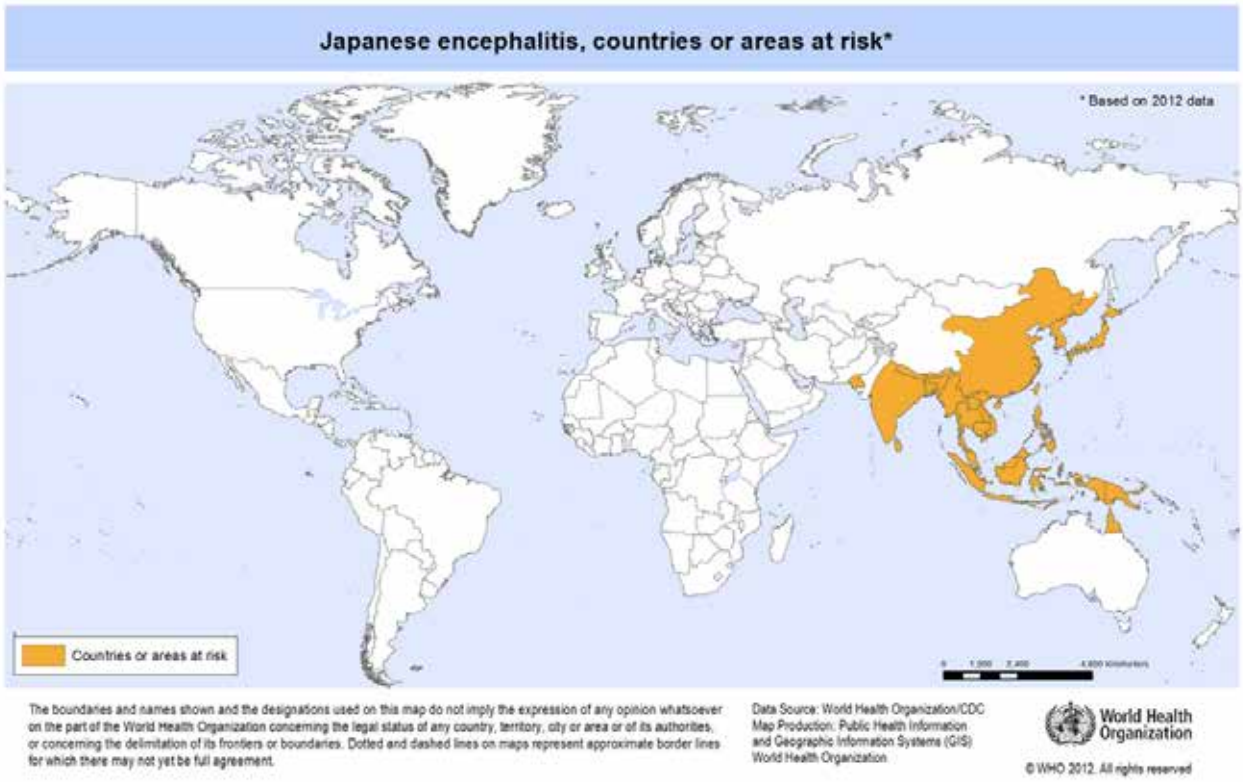


Figure 3. Carte représentant les zones d'Afrique où le vaccin contre la fièvre jaune est recommandé. (Institut de médecine tropicale, 2015) (13)

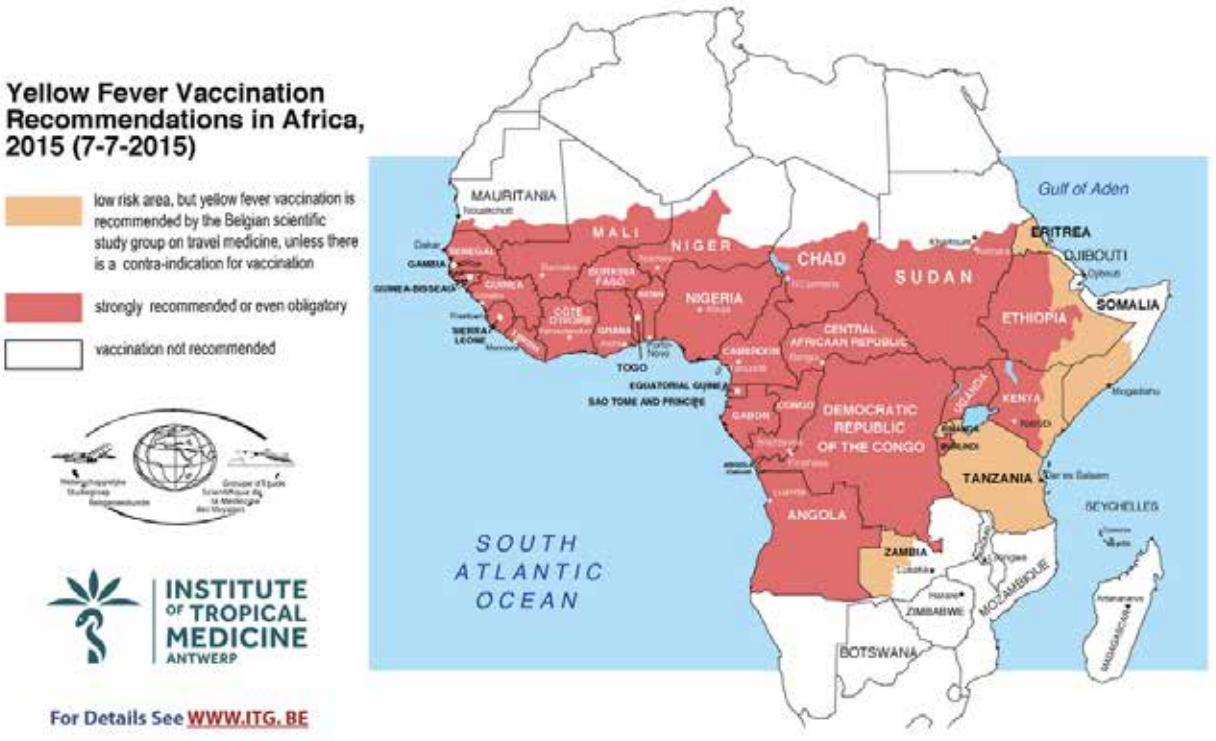


Figure 4. Carte représentant les zones d'Amérique où le vaccin contre la fièvre jaune est recommandé. (Institut de médecine tropicale, 2017) (14)

après un séjour très récent en zone d'endémie). Le vaccin doit être réalisé au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone endémique. Il ne peut être réalisé que dans des centres reconnus par l'OMS (3).

En raison du risque théorique pour le fœtus, la grossesse constitue une contre-indication relative à la vaccination. Les voyages non indispensables seront donc déconseillés. Si un voyage dans une zone à haut risque ne peut pas être évité, l'administration du vaccin pourra néanmoins être envisagée chez la femme enceinte, après évaluation de la balance coût-bénéfice.

Notons que le vaccin a été administré par erreur en début de grossesse lors d'une campagne de vaccination massive menée au Brésil. Il n'y a pas plus de malformations ou de complications périnatales observées dans le groupe vacciné (15). Chez la femme vaccinée en cours de grossesse, le vaccin est valable pendant un an. Un rappel est donc indiqué si elle repart vers un pays endémique (16).

Si la patiente voyage dans une zone à bas risque et qu'elle n'est pas vaccinée, des précautions contre les piqûres de moustiques doivent absolument être prises (cf. malaria).

LA MALARIA

La malaria ou paludisme est une maladie parasitaire due à l'infection par un parasite du genre Plasmodium. On distingue principalement la malaria à *P.falciparum*, la forme la plus grave, et la malaria à Plasmodium non-falciparum (*P.ovale, P.vivax, P.malariae*). *P.Knowlesi* est un parasite peu fréquent également responsable de formes sévères.

Un accès de paludisme est généralement plus sévère pendant la grossesse. La diminution de l'immunité de la mère est l'une des raisons qui entraîne une parasitémie plus importante et augmente le risque de mortalité et de complications sévères tels que l'anémie hémolytique, l'œdème pulmonaire, l'insuffisance rénale aiguë. L'accès de paludisme augmente le risque de fausse couche, d'accouchement prématuré et de retard de croissance intra-utérin (17). Il existe également un risque de malaria congénitale (18).

1. PRÉVENTION

Les femmes enceintes doivent éviter les voyages non indispensables vers les zones d'endémie malarique. Si la femme enceinte ne peut pas reporter son séjour, des mesures préventives sont indispensables.

A. Précautions générales à prendre contre les piqûres de moustiques

Les anophèles, moustiques vecteurs de la malaria, sont plus attirées par les femmes enceintes que les femmes non enceintes (19).

Il faut :

- dormir sous des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes ;
- se couvrir de vêtements longs, de couleur claire ;
- appliquer un répulsif sur les parties découvertes du

corps. Les répulsifs autorisés pendant la grossesse sont ceux à base de DEET 20 à 50%, d'IR3535 20% (voir jusqu'à 35% si besoin), d'icaridine 20%. (20) ;

Les produits à base de citriodiol (extrait d'huile essentielle d'eucalyptus) sont à éviter en cours de grossesse.

Le moustique vecteur de la malaria ayant une activité principalement nocturne, ces mesures seront prises dès la tombée du jour. Elles s'appliquent également en journée pour se protéger d'autres maladies vectorielles (dengue, Zika, chikungunya…).

B. Chimioprophylaxie indispensable pour certaines régions (Figure 5) (21)

La chimioprophylaxie se discute selon la destination. Les recommandations sont basées sur le type de parasite (*Plasmodium falciparum* ou non falciparum), le risque d'acquérir la malaria (lui-même pouvant dépendre du type de voyage et éventuellement de la saison) et le profil de résistance du parasite.

- **Méfloquine (Lariam®)**

Une tératogénicité chez l'animal a été mise en évidence (22).

Néanmoins, dans une revue de la littérature réalisée en 2014, aucun effet toxique pour le fœtus n'était démontré en cas de prise de méfloquine pendant la grossesse (23).

La méfloquine peut être utilisée pendant toute la durée de la grossesse selon le CDC et le RCP belge (Résumé des Caractéristiques du Produit) (18, 22).

L'utilisation de la méfloquine pendant la grossesse est classée B par le FDA (18).

Les guidelines britanniques recommandent une utilisation avec prudence au premier trimestre mais en cas de voyage dans une région à haut risque, son utilisation peut être envisagée pour tous les trimestres (24).

Notons que la méfloquine peut engendrer des effets secondaires neuropsychiatriques importants tels que troubles de l'anxiété, dépression, paranoïa, psychose et hallucinations (22). C'est pourquoi chez le sujet n'ayant jamais employé ce médicament, il est recommandé de prendre trois doses avant le départ afin de vérifier la tolérance.

- **Atovaquone-proguanil (Malarone®)**

Il y a peu de données publiées sur l'utilisation de l'association atovaquone-proguanil en cours de grossesse. Aucun élément inquiétant n'a été mentionné jusqu'à présent (25). Plus de données existent pour l'utilisation d'atovaquone seul ou de proguanil seul. On est donc assez rassuré quant à l'emploi de leur association. Différentes recommandations existent concernant l'utilisation de l'atovaquone-proguanil chez la femme enceinte (Tableau 1) (24-28). Selon la notice belge, le médicament ne peut être autorisé qu'après avoir évalué le bénéfice du traitement pour la mère par rapport au risque potentiel encouru par le fœtus (27).

Figure 5. Malaria, carte mondiale (Institut de médecine tropicale, 2016) (21). Cette carte nous indique les zones à risque nécessitant la prise d'une prophylaxie. Néanmoins, notons que les chimioprophylaxies mentionnées sont celles recommandées pour la population générale, pas pour les femmes enceintes.

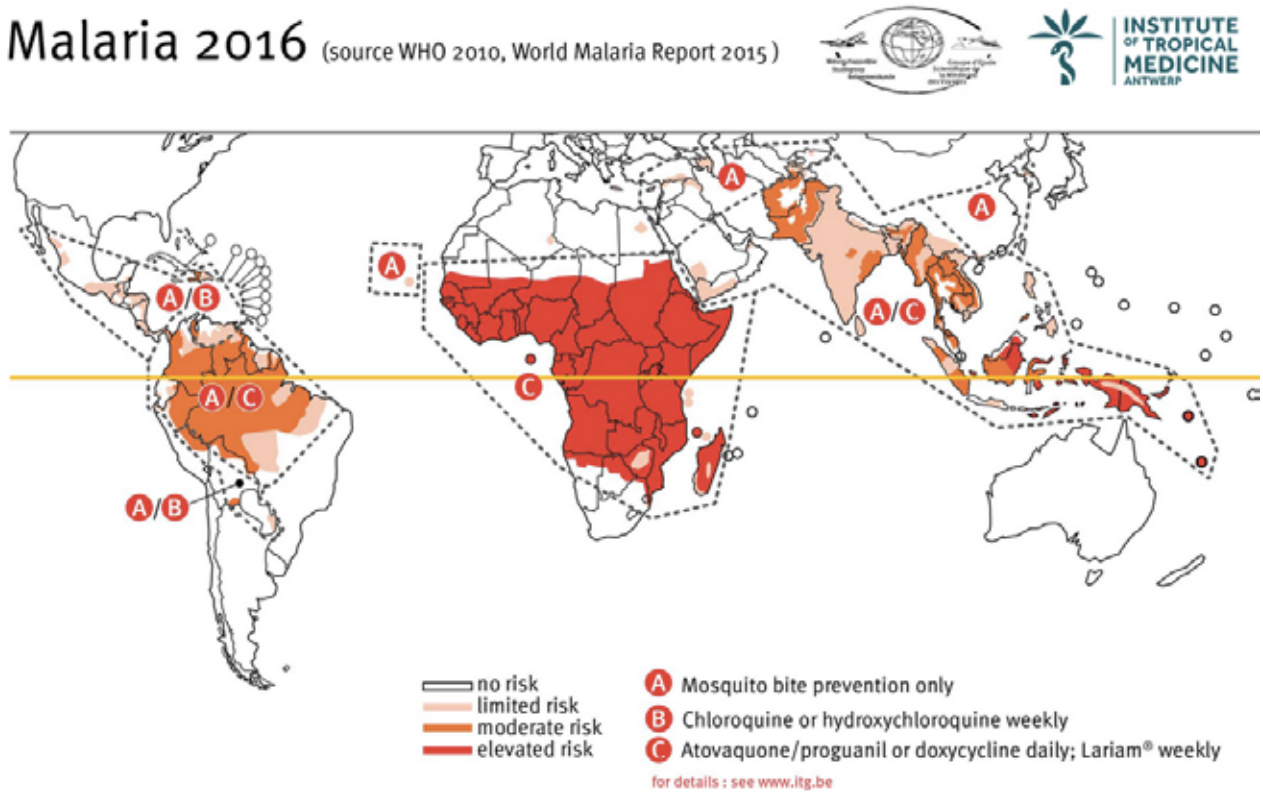


Tableau 1. Résumé des différentes recommandations concernant l'utilisation de l'**atovaquone-proguanil** chez la femme enceinte

OMS (26)	Belgique (1, 27)	France (25)	Royaume-Uni (24)	USA (28)
Les données concernant son innocuité sont insuffisantes. Son utilisation n'est donc pas recommandée. S'il est employé, les risques doivent être expliqués.	Peut être utilisé en cas de besoin impérieux pour la chimioprophylaxie, et si aucune alternative n'est disponible.	Utilisation envisageable pendant toute la durée de la grossesse.	Autorisé au deuxième et troisième trimestre seulement si une chimioprophylaxie est indispensable et si aucune alternative n'existe.	Actuellement non recommandé pendant la grossesse (études en cours).

- **Doxycycline**

L'administration de doxycycline est déconseillée pendant toute la durée de la grossesse étant donné le risque de coloration des dents et de ralentissement réversible de la croissance osseuse. Il existerait également une augmentation du risque de caries. (29) Le médicament est déconseillé par l'OMS (26). En France, son administration est autorisée uniquement pendant le premier trimestre (30). Les Britanniques l'autorisent avant 15 semaines de grossesse seulement si une chimioprophylaxie est indispensable et s'il n'y a pas d'alternative (24).

- **Chloroquine**

La chloroquine est autorisée pendant toute la durée de la grossesse et pendant l'allaitement mais la résistance est très répandue (1). Son usage est restreint aux rares zones où le *Plasmodium vivax* est le principal pathogène et où le *Plasmodium falciparum* est encore complétement sensible. Notons que la chloroquine n'est pas disponible en Belgique mais le sulfate d'hydroxychloroquine existe sous forme de Plaquenil®. Il est cependant rarement employé car, dans les zones où il pourrait être efficace, l'endémie est souvent tellement faible qu'une prophylaxie n'est pas nécessaire.

LE VIRUS ZIKA

Il s'agit d'un flavivirus transmis principalement par les moustiques du genre Aedes (1). L'infection par le virus Zika pendant la grossesse peut être responsable de microcéphalie et d'autres anomalies neurologiques.

1. TRANSMISSION

La transmission du virus est principalement vectorielle. Le moustique présente une activité diurne. (1)

Il existe également des cas de transmission sexuelle (vaginale, anale et orale), sanguine et verticale. Le virus a été isolé dans les sécrétions vaginales jusqu'à 2 semaines et dans le sperme jusqu'à 6 mois après l'infection (sans qu'on en connaisse le risque de contagion puisque la transmission prouvée la plus tardive a eu lieu 5-6 semaines après les symptômes). Bien que des particules virales aient été retrouvées dans le lait maternel, il n'y a pour l'instant pas de transmission prouvée via l'allaitement maternel (31). Le virus est également présent dans la salive et les urines (32).

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Une liste actualisée des zones à risque est disponible sur le lien suivant : http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html

3. SYMPTÔMES

L'infection est le plus souvent asymptomatique. Une infection symptomatique peut se manifester par de la fièvre, un rash, une conjonctivite, des arthralgies, myalgies, céphalées, et parfois des épigastralgies, diarrhées, vomissements, etc. Ces symptômes apparaissent 3 à 14 jours après l'infection et disparaissent en 3 à 7 jours (32, 33). La maladie se complique rarement d'un syndrome de Guillain-Barré.

4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic précoce se fait par RT-PCR, tandis que la sérologie est positive dès la fin de la première semaine, et peut donc être utile au diagnostic d'une infection passée (récente ou ancienne). En raison d'un risque de réaction croisée avec d'autres flavivirus (dengue, fièvre jaune, etc.), un test de séroneutralisation doit être réalisé en cas de sérologie IgM positive pour Zika (Ac neutralisant doivent avoir un titre 4X plus élévé pour Zika).

Tous ces tests sont réalisés au Centre National de Référence « Arboviroses » situé à l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers (34).

La recherche de l'ARN viral par PCR se fait généralement sur les urines ou le sérum. Des analyses sur le plasma, le sang complet, le liquide amniotique, le liquide céphalorachidien, le sperme ou les tissus peuvent aussi être réalisées (33). La persistance d'ARN viral varie selon la nature des prélèvements. Le virus est détectable dans le sérum durant les 3 à 5 premiers jours qui suivent l'infection. Dans les urines, il est détectable pendant deux semaines à un mois (34).

Chez la femme enceinte la persistance d'ARN viral peut être plus longue. Un cas décrit une détection d'ARN viral

dans le sérum jusque 107 jours après le début des symptômes (35).

5. PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

En l'absence de vaccin, la prophylaxie repose sur la prévention des piqûres de moustiques (cf. malaria), et la protection des rapports sexuels après exposition prouvée ou potentielle (cf. infra). Il n'existe pas de traitement. Seuls les symptômes peuvent être soulagés (31). Il existe trois candidats vaccin en phase I et aucun traitement antiviral n'est validé à l'heure actuelle.

6. INFECTION CONGÉNITALE

Une étude menée au Brésil montre que le risque d'évolution défavorable de la grossesse (incluant les fausses couches, les morts in utero, les anomalies cliniques ou échographiques) est de 55% en cas d'infection maternelle au 1er trimestre, 52% au 2e trimestre et 29% au 3e trimestre (36).

Les anomalies congénitales sont multiples : cérébrales (microcéphalie, ventriculomégalie, calcifications intracraniennes, hypoplasie cérébelleuse, arthrogrypose, etc.) et ophtalmologiques (lésions maculaires et périmaculaires, atteinte du nerf optique, etc.) (37).

7. RECOMMANDATIONS

A. Pour les femmes enceintes (34)

Toute femme enceinte doit reporter un voyage dans une zone à risque de transmission du virus.

Si ce voyage ne peut être évité, il faudra appliquer les mesures de prévention mentionnées ci-dessus pendant toute la durée du voyage et au retour jusqu'à prise en charge dans un centre compétent.

Au retour du voyage, des tests diagnostiques devront être réalisées :

- en cas de symptômes actifs ou récents, il faudra réaliser une RT-PCR sur sérum et/ou urine ainsi que des tests sérologiques (IgM et IgG) sur sérum convalescent. Si la RT-PCR est négative et les tests sérologiques positifs, un test de séroneutralisation est nécessaire ;
- en cas de symptômes résolus ou si asymptomatique, il faudra uniquement réaliser les tests sérologiques (IgM et IgG) 3 semaines après le retour. Si les tests sérologiques sont positifs, un test de séroneutralisation est nécessaire.

B. Pour les femmes avec un désir de grossesse (34)

Toute femme avec désir actif de grossesse doit également reporter un voyage dans une zone à risque de transmission du virus.

Si ce voyage ne peut être évité, il faudra appliquer les mesures de prévention pendant toute la durée du voyage.

Au retour du voyage, deux cas de figure sont observés.

- Des symptômes sont ou ont été présents. Des tests diagnostiques devront être réalisés ; s'il s'agit de symptômes actifs, il faudra réaliser une RT-PCR sur sérum (et/ou urine) combinée, si négative, à des tests sérologiques (IgM/ IgG) sur sérum convalescent. S'il s'agit de symptômes résolus, il faudra uniquement réaliser les tests sérologiques (IgM/IgG) à partir de 3 semaines après les symptômes.

  La durée d'abstinence/de rapports sexuels protégés dépend des résultats des tests diagnostiques. Des résultats négatifs autorisent les rapports sexuels non protégés tandis que des résultats positifs impliquent une période d'abstinence/ de rapports sexuels protégés dont la durée sera discutée avec un expert. L'OMS recommande une abstention de 6 mois mais une durée de 8 semaines est préconisée, dans ce cas de figure, par certains (38).
- En l'absence de symptômes, deux attitudes peuvent être envisagées:

  Soit abstinence/ rapports sexuels protégés jusqu'à 6 mois après retour (ici aussi, une période plus courte est préconisée par certains). (38)

  Soit réalisation de tests sérologiques (IgM et IgG) dès 3 semaines après le retour. S'ils sont négatifs, la conception peut être envisagée. Dans le cas contraire l'abstinence/de rapports sexuels protégés est préconisée pour une durée à discuter avec un expert.

C. Pour les hommes dont la partenaire est enceinte ou souhaite le devenir (34)

Les hommes dont la partenaire est enceinte ou souhaite le devenir doivent appliquer les mesures de prévention pendant toute la durée du voyage.

Au retour du voyage, on observe également deux cas de figure.

- Des symptômes sont ou ont été présents. Des tests diagnostiques devront être réalisés.

  S'il s'agit de symptômes actifs, il faudra réaliser une RT-PCR sur sérum (et/ou urine) combinée, si négative, à des tests sérologiques (IgM/ IgG) sur sérum convalescent.

  S'il s'agit de symptômes résolus, il faudra uniquement réaliser les tests sérologiques (IgM/IgG).

  Si les tests sont positifs: abstinence/rapports sexuels protégés pendant 6 mois (fenêtre prolongée vu la mise en évidence tardive de virus dans le sperme).
- En l'absence de symptômes, deux attitudes peuvent être envisagées: soit abstinence/ rapports sexuels protégés jusqu'à 6 mois après retour ; soit réalisation de tests sérologiques (IgM et IgG) dès 3 semaines après le retour (s'ils sont négatifs, la conception peut être envisagée, dans le cas contraire, abstinence / rapports sexuels protégés pendant 6 mois).

D. En cas d'infection à virus Zika confirmée ou suspectée chez une femme enceinte

Il est nécessaire d'évaluer le risque d'infection congénitale par un suivi échographique régulier. On ne connaît pas le temps minimal entre l'infection et le développement d'anomalies à l'échographie (33).

Un suivi échographique toutes les 3-4 semaines est recommandé (39).

Une ponction de liquide amniotique doit être proposée en cas d'anomalies échographiques suggestives d'infection à virus Zika (33). Elle devra alors être réalisée 3-4 semaines après la phase aiguë et ne peut être envisagée qu'à partir de la 22e semaine de grossesse (34). On ne connaît pas la valeur prédictive positive d'une infection fœtale. De plus, un résultat négatif n'exclu pas une infection par le virus Zika. En effet, l'ARN du virus pourrait être présent transitoirement dans le liquide amniotique (39).

À la naissance de l'enfant, le CDC (*Centre for Disease Control and Prevention*) recommande de réaliser (40) :

- une recherche de l'ARN viral par RT-PCR sur les urines, le sérum de l'enfant ;
- une recherche d'IgM sur le sérum de l'enfant ;
- une échographie transfontanellaire à l'âge d'un mois ;
- un examen ophtalmologique complet à l'âge d'un mois ;
- des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral à l'âge d'un mois.

Si une ponction lombaire doit être réalisée pour une autre raison, une recherche d'ARN viral par RT-PCR et d'IgM peut être réalisée sur le liquide céphalorachidien.

Si l'enfant présente des signes cliniques d'infection à virus Zika, la ponction lombaire doit être envisagée d'emblée (40).

CONCLUSION

En cas de voyage, il est donc impératif de se référer à des professionnels compétents en médecine du voyage et d'avoir des conseils adaptés à la grossesse.

Pour le virus Zika, de nombreux aspects sont encore méconnus (physiopathologiques, diagnostiques, pronostiques) et les recommandations sont en constante évolution. Les autorités de santé tels que l'OMS, l'ECDC *(European Center for Disease Prevention and Control*) et le CDC mettent régulièrement à jour ces informations.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La plupart des vaccins inactivés peuvent être administrés aux femmes enceintes. Les recommandations dépendent de la destination et du type de voyage.
- Les vaccins vivants devront être réalisés en dehors de la grossesse (cas particulier du vaccin contre la fièvre jaune pouvant être réalisé dans certaines situations).
- La femme enceinte évitera autant que possible de voyager vers des zones de haute endémicité de malaria
- Une prophylaxie contre la malaria est indispensable étant donné la sévérité d'un accès de malaria en cours de grossesse.
- Les recommandations relatives au virus Zika sont susceptibles d'évoluer dans le temps. Une actualisation régulière de ces données est donc nécessaire.

RÉFÉRENCES

1. Institut de médecine tropicale. (2018). Grossesse, désir de grossesse et allaitement. En ligne http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/fgrossesse.pdf, consulté le 18/02/2018.
2. Conseil supérieur de la santé. (2013). Vaccination anticoquelucheuse. En ligne http://www.vaxinfopro.be/IMG/pdf/vaccination_contre_coqueluche_30082013.pdf, consulté le 18/02/2018.
3. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2016). Vaccins. En ligne http://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=11247, consulté le 18/02/2018.
4. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. (2016). Vaccins en cours de grossesse et d'allaitement. En ligne http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=451, consulté le 18/02/2018.
5. Vacc. info. (2017). Vaccination contre la poliomyélite (adulte). En ligne http://vaccination-info.be/vaccinations-recommandees/adultes/vaccination-contre-la-poliomyelite, consulté le 18/02/2018.
6. Wolrd Health Organization. (2017). Statement of the 14th IHR Emergency Committee regarding the international spread of poliovirus. En ligne http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2017/14th-ihr-polio/en/, consulté le 06/03/2018.
7. Institut de médecine tropicale. (2016). Hépatite A et B. En ligne http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/FHEPATIT.pdf, consulté le 18/02/2018.
8. Vacc. info. (2015). Vaccination contre la fièvre typhoïde du voyageur. En ligne http://vaccination-info.be/vaccinations-du-voyageur/vaccination-contre-la-fievre-typhoide, consulté le 18/02/2018.
9. Institut de médecine tropicale. (2017). Rage. En ligne http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf, consulté le 18/02/2018.
10. Santé publique France. (2016). Bulletin épidémiologique hebdomadaire. En ligne http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/tbe.jpg, consulté le 18/02/2018.
11. World Health Organization. (2012). Japanese encephalitis, coutries or areas at risk. En ligne http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_JE_ITHRiskMap.png?ua=1, consulté le 18/02/2018.
12. Institut de médecine tropicale. (2018). Encéphalite Japonaise. En ligne http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/fjapenc.pdf, consulté le 18/02/2018.
13. Institut de médecine tropicale. (2015). Yellow Fever Vaccination Recommendations in Africa, 2015 (7-7-2015). En ligne http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Gele-koorts-Afrika.jpg , consulté le 10/03/2018.
14. Institut de médecine tropicale. (2018). Yellow Fever Vaccination Recommendations in the Americas, 2018 (24-1-2018). En ligne http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Gele-Koorts-Zuid-Amerika.jpg , consulté le 18/02/2018.
15. Suzano C.E.S., Amaral E., Sato H.K., Papaiordanou P.M. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*. 2006; 24(9), 1421- 1426. DOI:10.1016/j.vaccine.2005.09.033
16. Institut de médecine tropicale. (2017). Vaccination contre la fièvre jaune : mise à jour. 18-12-17. En ligne, http://www.itg.be/F/Article/certificat-de-vaccination-contre-la-fievre-jaune-valable-a-vie-les-exceptions#, consulté le 18/02/2018.
17. Nelson-Piercy C., (2010), Handbook of obstetric medicine (Fourth Edition). London : informa healthcare.
18. Center for Disease Control and Prevention. (2011). Update: New Recommendations for Mefloquine Use in Pregnancy. En ligne https://www.cdc.gov/malaria/new_info/2011/mefloquine_pregnancy.html, consulté le 06/03/2018.
19. Lindsay S., Ansell J., Selman C., *et al.* (2000). Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. Lancet; 355 (9219):1972. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02334-5
20. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. (2016). Répulsifs-grossesse et allaitement. En ligne https://lecrat.fr/sommaireFR.php, consulté le 06/03/2018.
21. Institut de médecine tropicale. (2017). Malaria, carte mondiale. En ligne http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Malaria-World.jpg, consulté le 06/03/2018.
22. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2018). Méfloquine- résumé des caractéristiques du produit.
23. Gonzalez, R., Hellgren, U., Greenwood, B & Menéndez. C. Mefloquine safety and tolerability in pregnancy: a systematic literature review. Malar J. 2014; 13:75. doi: 10.1186/1475-2875-13-75.
24. Public Health England. (2017). Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2016. En ligne https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/585695/2016_ACMP_guidelines_Final_-_Updated_Ethiopia__2_.pdf, consulté le 06/03/2018.
25. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. (2017). Malarone. En ligne http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=448, consulté le 06/03/2018.
26. World Health Organization. (2017). International travel and health - Chapter7- Malaria. En ligne http://www.who.int/ith/2017-ith-chapter7.pdf, consulté le 06/03/2018.
27. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2016). Malarone- résumé des caractéristiques du produit.
28. Arguin P., Tan K. (2017). Malaria. En ligne sur Center for Disease Control and Prevention, https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/malaria, consulté le 06/03/2018.
29. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2017). Doxycycline- résumé des caractéristiques du produit.
30. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. (2017). Doxycycline.
31. Chen T, Staples EJ, Fischer M. Zika. En ligne sur Center for Disease Control and Prevention. 2017. En ligne https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/zika, consulté le 06/03/2018.

RÉFÉRENCES

32. Organisation mondiale de la santé. (2016). Maladie à virus Zika. En ligne http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/fr/, consulté le 06/03/2018.
33. Lockwood C, Romero S, & Nielsen-Saines K. (2017). Zika virus infection : Evaluation and management of pregnant women. En ligne http://www.uptodate.com/contents/zika-virus-infection-evaluation-and-management-of-pregnant-women, consulté le 21/06/2017.
34. Conseil Supérieur de la Santé. (2016) Avis du conseil supérieur de la santé n°9340. En ligne http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_avis_zika_update.pdf, consulté le 10/03/2018.
35. Suy A, Sulleiro E, Vazquez E, *et al*. Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. N Engl J Med. 2016; 375 (26): 2611-2613. doi: 10.1056/NEJMc1607580
36. Brasil P, Pereira JP, Jr., Moreira ME, *et al*. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. N Engl J Med. 2016;.375 (24):2321-2334. doi: 10.1056/NEJMoa1602412
37. Saiz J-C, Martin-Acebes M, Bueno-Mari R, *et al*. Zika Virus: What Have We Learnt Since the Start of the Recent Epidemic? Front. Microbiol. 2017; 8 (1554): *doi: 10.3389/fmicb.2017.01554*
38. Petersen E, Meaney-Delman D, Neblett-Fanfair R *et al*. (2016). Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Persons with Possible Zika Virus Exposure United States, September 2016. MMWR. 65(39):1077-1081. En ligne https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6539e1.htm, consulté le 18/02/2018.
39. Center for Disease Control and Prevention. (2018). Prenatal Care. En ligne https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/prenatal-care.html, consulté le 10/03/2018.
40. Center for Disease Control and Prevention. (2017). Evaluation for infants with possible congenital zika virus infection. En ligne https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/documents/pediatric-evaluation-follow-up-tool.pdf, consulté le 10/03/2018.

Aucun conflit d'intérêt à déclarer.

AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint-Luc, Gynécologie, B-1200 Bruxelles
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Maladies infectieuses et tropicales, B-1200 Bruxelles
3. CHR Mons-Hainaut, Gynécologie et Obstétrique, B-7000 Mons
4. Cliniques universitaires Saint-Luc, Médecine interne, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. HÉLÈNE REUL

Cliniques universitaires Saint-Luc

Gynécologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

helene.reul@student.uclouvain.be

Malformation artério-veineuse pulmonaire et syndrome de Peutz-Jeghers : revue de la littérature et discussion de la mise au point, du suivi et du traitement

Priscila Jijón[1], François Marolleau[2], Polycarpe Shango[3], Thierry Sluysmans[3], Stéphane Moniotte[3]

Les patients avec malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP) peuvent se présenter avec hypoxémie, orthodéoxie, douleurs thoraciques, hémoptysies et embolisations paradoxales qui vont produire des accidents vasculaires cérébraux et d'abcès cérébraux. Le Syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est une maladie caractérisée par le développement de polypes hamartomateux dans le tube digestif, une pigmentation mélanique mucocutanée et un risque élevé de cancer. Ceci est le rapport d'un cas avec l'association fortuite de ces 2 maladies.

Que savons-nous à ce propos ?

- La plupart des MAVP sont héréditaires et elles sont présentes chez 80% - 95% des patients atteints d'une Télangiectasie Hémorragique Héréditaire (THH).
- La télangiectasie hémorragique héréditaire et le syndrome de Peutz-Jeghers sont des maladies autosomiques dominantes.
- L'hémorragie spontanée d'une MAVP est rare mais est la principale cause de décès fœto-maternel (1%) pendant la grossesse.
- L'embolisation percutanée des malformations est le traitement de choix quand le diamètre des artères nourricières est supérieur à 2-3 mm.
- Les patients avec SPJ présentent un risque accru de cancers épithéliaux (colorectal, gastrique, pancréatique, mammaire et ovarien).

Que nous apporte cet article ?

- Selon les guidelines actuelles, un CT Scan thoracique de contrôle des MAVP devrait être pratiqué tous les 3 ans, ainsi qu'après la puberté, avant et après une grossesse. Pour limiter l'exposition aux radiations lors du dépistage, une échocardiographie de contraste (Bubble test) peut être réalisée en première intention. Si elle est négative ou montre un SDG de grade 1, il n'y a pas indication d'un CT Scan thoracique.

What is already known about the topic?

- Most PAVM are inherited and are present in 80% - 95% of patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT).
- HHT and PJS are inherited autosomal dominant diseases.
- Spontaneous bleeding from a PAVM is rare but is the leading cause of fetal-maternal death (1%) during pregnancy.
- MAVPs tend to increase in size over time. Pregnancy and puberty are potential factors that induce growth.
- Percutaneous embolization of malformations is the treatment of choice when the diameter of the feeder arteries exceeds 2-3 mm.
- Patients with PJS have an increased risk of epithelial cancer (colorectal, gastric, pancreatic, mammary and ovarian).

What does this article bring up for us?

- According to the current guidelines, a chest CT scan of MAVP should be performed every 3 years, as well as after puberty, after pregnancy and before any scheduled pregnancy. In order to limit radiation exposure during screening, a contrasted echocardiography (Bubble test) may be recommended as initial examination. If the bubble test is negative or reveals a grade 1 SDG, there is no indication for a thoracic CT scan.

Pulmonary arteriovenous malformation and Peutz-Jeghers syndrome: literature review and discussion about diagnostic update, follow-up and treatment

Patients with PAVM may have hypoxemia, orthodeoxia, chest pain, hemoptysis, paradoxical embolizations leading to stroke and brain abscess. Peutz-Jeghers Syndrome is a disease characterized by the development of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, mucocutaneous melanotic pigmentation and high risk of cancer. This is a case-report of the fortuitous association of these 2 diseases.

KEY WORDS

Pulmonary Arteriovenous Malformations, Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia and Peutz Jeghers syndrome.

ABRÉVIATIONS

MAV	Malformations Arterio-Veineuses
MAVP	Malformations Arterio-Veineuses Pulmonaires
THH	Télangiectasie Hémorragique Héréditaire
SPJ	Syndrome de Peutz-Jeghers
SDG	Shunt droit-gauche

MOTS-CLÉS ▶ Malformation artério-veineuse pulmonaire, Télangiectasie Hémorragique Héréditaire, syndrome de Peutz-Jeghers

INTRODUCTION

La plupart de malformations artério-veineuses pulmonaires sont héréditaires et elles sont présentes chez 80% - 95% des patients atteints d'une Télangiectasie Hémorragique Héréditaire (THH). La prévalence de THH est de 1 sur 5000 - 10.000 personnes. Elle est plus fréquente dans certaines régions, par exemple dans le département de l'Ain (France) la prévalence est de 1 sur 1.300 habitants.(1)

La Télangiectasie Hémorragique Héréditaire est une dysplasie vasculaire constitutionnelle associant des manifestations hémorragiques, des télangiectasies cutanéo-muqueuses et des malformations artério-veineuses viscérales (2). L'ensemble de ces atteintes héréditaires se transmet selon un mode autosomique dominant suite à des mutations des gènes ENG, ACVLI, GDF2 et SMAD4. La THH associée à certaines mutations du gène SMAD4 peut s'accompagner de polypes juvéniles (3).

Le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est plus rare encore: sa prévalence varie entre 1: 25 000 et 1: 280 000 (4). C'est une maladie héréditaire autosomique dominante qui est caractérisée par des polypes hamartomateux digestifs, une pigmentation mélanique mucocutanée et un risque élevé de cancer. Ceci est dû à une mutation germinale du gène STK11 (19p13.3), gène suppresseur de tumeurs retrouvé dans plus de 80% des familles affectées (5).

VIGNETTE CLINIQUE

Une fille de 9 ans consulte pour une rhino-conjonctivite en saison pollinique. Elle n'a pas de dyspnée, ni de polypnée. Ses antécédents personnels sont banaux. Son père a un phénotype du syndrome de Peutz- Jeghers (macules mélaniques sur les lèvres et polypes intestinaux) et sa tante paternelle a une polypose nasale, des épistaxis à répétition et une tumeur des ovaires. Elle a 3 frères en bonne santé.

À l'examen clinique, nous trouvons une enfant eutrophique, avec un poids de 29,8 kg (P 50) pour une taille de 140 cm (P97). L'examen clinique est normal, à l'exception des macules bleues presque imperceptibles sur les lèvres, une légère conjonctivite et une rhinorrhée claire. La fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la tension artérielle sont normales pour l'âge. La saturation en oxygène est mesurée à 92% au repos et à 88% à l'effort.

Le bilan sanguin est normal à l'exception de RASTs positifs à l'arachide, au soja et aux graminées. Les valeurs de l'hémoglobine (14,9 g/dl), de l'hématocrite (43,5 %), du fer sérique (59 µg/dL) sont normales. La méthémoglobine est négative. La radiographie du thorax, l'ECG et l'échographie cardiaque sont normaux.

Dans la suite de la mise au point, on retrouve des éléments qui suggèrent l'existence d'un shunt droit-gauche (SDG), qui pourraient expliquer l'hypoxémie de notre patiente :

- Elle présente une orthodéoxie, c'est à dire une diminution de > 2% du gradient de saturation en oxygène au changement de position, du décubitus à la station debout. Il n'y pas de variation significative des valeurs de la SO2 après l'administration de 4 et 10 litres d'oxygène ;

- Une gazométrie artérielle comparative entre l'artère radiale et fémorale montre une hypoxémie avec une différence légère de la pO2 entre l'artère radiale et la fémorale (pO2 à 76 mmHg dans l'artère radiale et à 70 mmHg dans l'artère fémorale) ;

- Lors de la scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion (Figure 1), la répartition du gaz et des macro- agrégats s'effectue normalement au niveau des deux poumons, mais il y a un discret passage des macro-agrégats au niveau rénal, ceci est un signe de SDG.

L'échographie cardiaque transthoracique de contraste (bubble test) met en évidence un shunt droit-gauche intrapulmonaire avec la visualisation du passage des microbulles d'air de l'oreillette droite vers les cavités cardiaques gauches lors des 3 cycles cardiaques. Finalement, le scanner thoracique avec contraste révèle une malformation artério-veineuse pulmonaire de grand calibre (4 artères nourricières ou afférentes avec un calibre de 8- 6- 5 et 4,5 mm) au niveau du lobe inférieur droit. Le traitement par cathétérisme interventionnel (Figures 2-3) permettra l'occlusion par coils de 4 artères nourricières. Après cette procédure, il persiste un discret shunt droite- gauche par une collatérale résiduelle.

Une Télangiectasie Hémorragique Héréditaire était suspectée. Le séquençage des deux gènes prévalents, ENG et ALK1 n'a pas révélé de mutation/délétion. Deux autres gènes pouvant être en cause (GDF2 et SMAD4), mais l'étude de ceux-ci n' été pas réalisée. La fibroscopie ORL est négative. L'IRM cérébrale est normale. Donc, sans évidence génétique et anatomique de télangiectasies ou d'une autre malformation artério-veineuse, la malformation artério-veineuse pulmonaire de notre patiente semble être isolée et sporadique.

En sachant que le père de la patiente a un phénotype du Syndrome de Peutz-Jeghers, le bilan génétique a été élargi. La patiente se révèle porteuse d'une délétion de l'exon 2 du gène STK11, pathogénique du syndrome de Peutz-Jeghers. Étant donné que les patients avec SPJ présentent un risque accru du cancer, le suivi proposé est une endoscopie haute et basse entre l'âge de 10 et 18 ans, avec une réévaluation tous les 2-5 ans; un bilan gynécologique annuel à partir de 20 ans et, une palpation mammaire mensuelle avec une mammographie tous les 1-3 ans, à partir de l'âge de 25 ans.

Dans le cadre de son bilan, une endoscopie digestive (d'abord conventionnelle haute et basse, et par la suite avec vidéocapsule) a mis en évidence de nombreux polypes proximaux et distaux dans l'intestin grêle et le côlon. (Figure 4) Un petit polype sessile dans le duodénum a été réséqué et présente une histologie typique d'hamartome. Il n'y a pas de télangiectasies digestives typiques d'une THH.

Au fil du temps, notre patiente a développé une anémie ferriprive et les macules mélaniques (caractéristiques du SPJ) sur ses lèvres sont devenues plus évidentes, et de couleur café foncé (Figure 5). Un dernier contrôle cardio-

Figure 1. Dans la scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion, la répartition du gaz et des macro-agrégats s'effectue normalement au niveau des deux poumons. On observe un discret passage des macro-agrégats au niveau rénal, ce qui est en faveur d'un discret shunt droite-gauche.

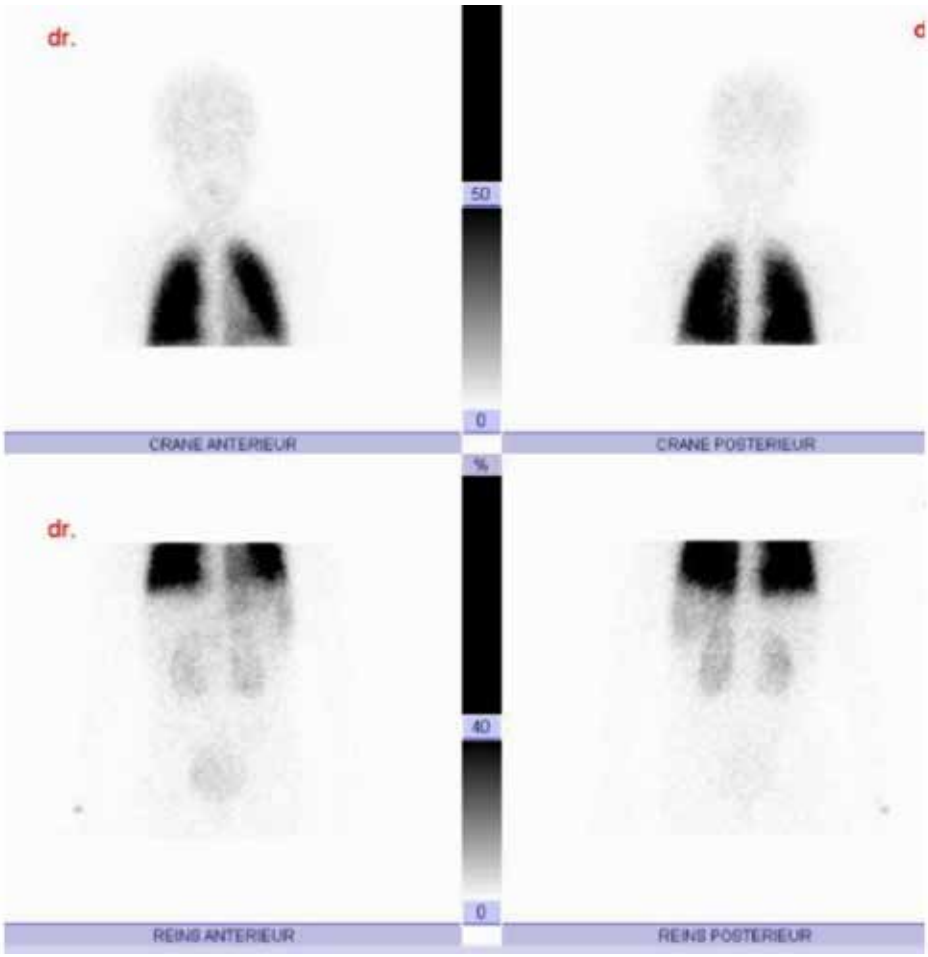


Figure 2. L'arteriographie avec contraste montre une fistule artério-veineuse pulmonaire de grand calibre au niveau du lobe inférieur droit.

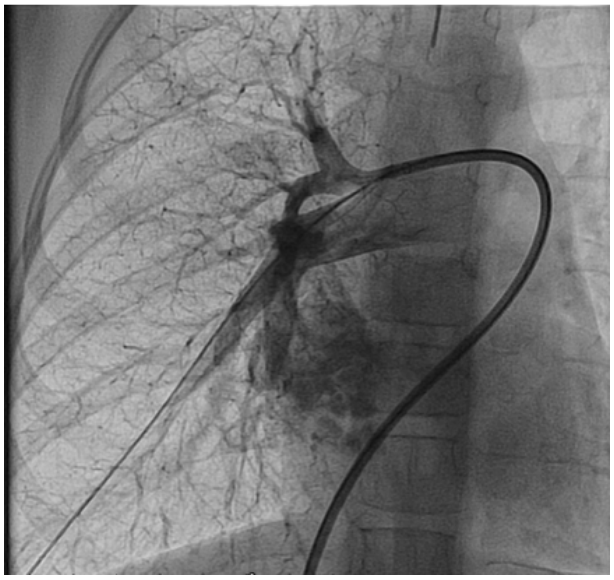


Figure 3. Le traitement par cathétérisme interventionnel permettra l'occlusion par coils de 4 artères nourricières de gros calibre (8- 6- 5 et 4,5 mm).

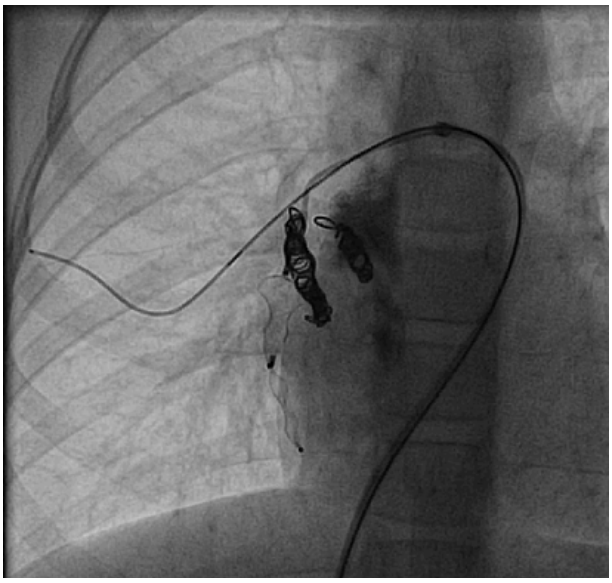


Figure 4. Une endoscopie avec vidéocapsule met en évidence de nombreux polypes proximaux et distaux dans l'intestin grêle et le côlon.

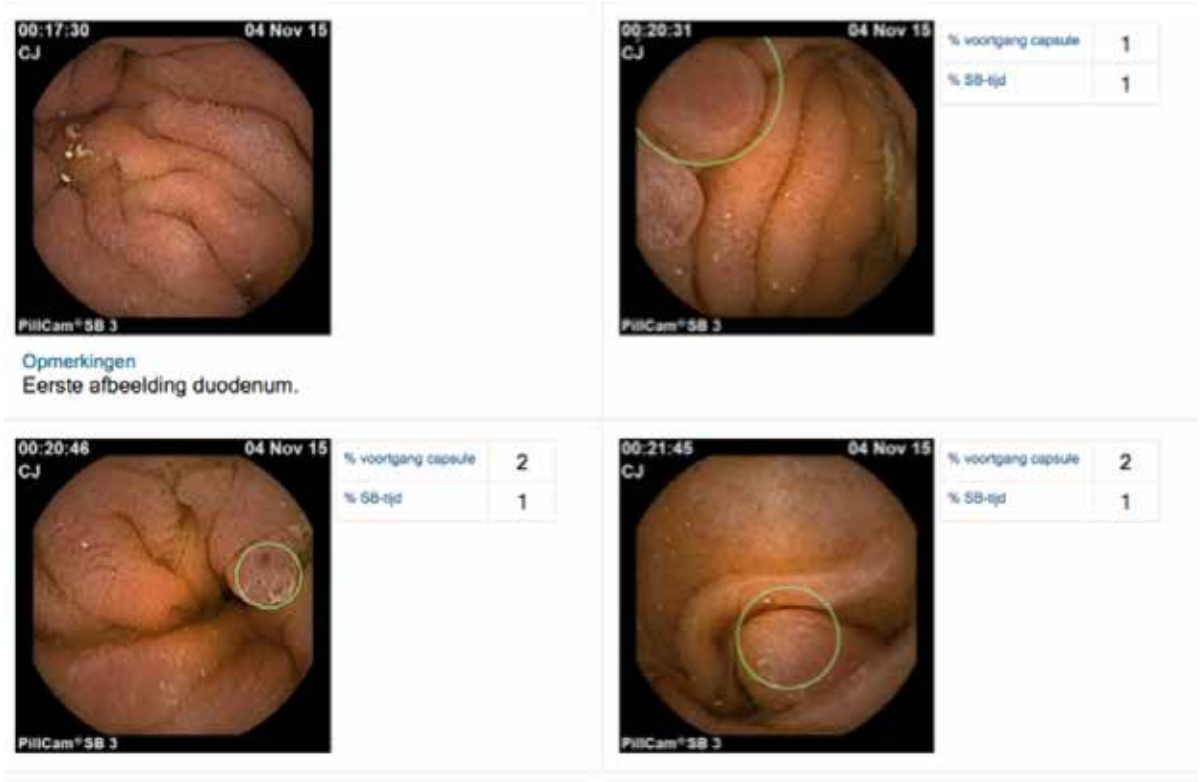


Figure 5. Macules mélaniques cafés foncés sur les lèvres de notre patiente.

logique 3 ans après l'intervention est satisfaisant, il n'y a pas de nouvelle fistule ou de recanalisation et sa saturation est stable à 98-100%, à l'air ambiant. Récemment, un SPJ a été diagnostiqué chez sa tante paternelle. Les tests génétiques à la recherche de SPJ chez les 3 frères de notre patiente sont négatifs. En conclusion, notre patiente a une malformation artério-veineuse pulmonaire isolée et sporadique. Elle souffre aussi d'un syndrome de Peutz-Jeghers, également présent chez son père et chez sa tante paternelle.

DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

La première description de MAVP ou "Fistule artério-veineuse pulmonaire" a été rapportée par Churton en 1897. (6) Il s'agit de vaisseaux anormaux qui fournissent une communication directe sans capillaires entre les circulations pulmonaires et systémiques et donc un shunt droit-gauche anatomique. Les structures dilatées et à paroi mince sont une source d'hémorragies. En conséquence, les patients atteints de MAVP peuvent présenter de l'hypoxémie, de l'orthodéoxie, des douleurs thoraciques, des hémoptysies et des embolisations paradoxales responsables d'accidents vasculaires cérébraux ou d'abcès cérébraux. (7) La plupart des MAVP sont héréditaires, avec un taux entre 80% et 95% chez les patients atteints de télangiectasie hémorragique héréditaire (THH).

La THH, d'abord connue sous le nom de maladie de Rendu-Osler affecte 1 sur 5000 à 10.000 patients. L'homéostasie vasculaire des vaisseaux capillaires est perturbée, permettant la formation de télangiectasies et de fistules artério- veineuses successives et évolutives. Environ 50 % des patients souffrant de THH présentent des malformations artérioveineuses cérébrale, pulmonaire ou hépatique. Ceci va donner des manifestations hémorragiques (comme hémorragies digestives, hémoptysies et surtout épistaxis récurrentes). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante causée par des mutations dans les gènes ENG, ACVLI (aussi appelé ALK1), GDF2 et SMAD4. Il est intéressant de connaître qu'il existe un type de THH qui s'accompagne des polypes juvéniles. Un syndrome de chevauchement entre la THH et une polypose juvénile a déjà été signalé chez 22% des patients atteints de polypose juvénile due à une mutation du gène SMAD4. On soupçonne que toutes les variantes pathogènes de SMAD4 sont susceptibles de développer une polypose juvénile et une THH. (8)

La deuxième étiologie la plus courante de MAVP unique est sporadique, bien que ce diagnostic ne soit pas pris en considération tant que la THH n'a pas été formellement recherchée chez le patient et sa famille. Parmi les causes rares de MAVP on retrouve: le traitement palliatif de cardiopathies congénitales cyanogènes par un shunt cavo-pulmonaire, la maladie trophoblastique gestationnelle, une infection comme la schistosomiase et l'actinomycose; et parfois post traumatisme thoracique (9, 10).

Environ 10 % des MAVP sont diagnostiquées chez l'enfant et l'adolescent. Les MAVP ont tendance à augmenter en taille au fil du temps, généralement durant les deuxièmes et troisièmes décennies de vie (11). La grossesse et la puberté ont été décrites comme des facteurs potentiels qui induisent sa croissance. L'hémorragie spontanée d'une MAVP est rare mais est la principale cause de décès fœto-maternel (1%) pendant la grossesse. (7) Le traitement d'une MAVP par embolisation avec cathétérisme transcutané au troisième trimestre de gestation est faisable et efficace (12).

Les tests diagnostiques visent à identifier un shunt droit-gauche (SDG) intrapulmonaire. La radiographie thoracique est normale chez 10 à 40% des patients, y compris symptomatiques (13). L'échocardiographie de contraste transthoracique (Bubble test) est l'examen le plus sensible et permet la plupart du temps de faire la différence entre un SDG intracardiaque ou intrapulmonaire. Une solution saline agitée (afin d'obtenir des microbulles d'air) est injectée par voie périphérique. Les SDG intracardiaques se caractérisent par la visualisation des microbulles d'air dans les cavités cardiaques gauches lors des 2 premiers cycles cardiaques suivant leur apparition dans l'oreillette droite. Chez les patients atteints de SDG intrapulmonaires, cet événement se produit souvent plus tardivement, après 3-8 cycles cardiaques. Le CT Scan thoracique est indiqué pour caractériser la localisation précise de MAVP suspectées par l'échocardiographie de contraste. Dans cet indication sa résolution anatomique est supérieure à une IRM.

L'embolisation percutanée des malformations est le traitement de choix. C'est le diamètre des artères nourricières (> 2-3 mm) qui conditionne l'indication d'embolisation. Le suivi à long terme est important puisque la recanalisation et la collatéralisation peuvent se produire. La résection chirurgicale est rarement nécessaire et réservée aux patients qui ne sont pas candidats à l'embolisation (6). D'autres aspects à intégrer dans le traitement de MAVP sont la recommandation de l'exercice physique, la supplémentation en fer, l'indication d'une prévention d'Osler et l'interdiction de la plongée sous-marine. L'exercice physique est recommandé pour améliorer les mécanismes compensatoires qui facilitent l'oxygénation (14). Un traitement en fer est nécessaire étant donné que la carence en fer est associée à une viscosité sanguine accrue, une augmentation du facteur VIII et un risque de thrombose (15). Une indication d'une prophylaxie antibiotique s'impose pour les procédures, comme les soins dentaires qui comportent un risque de bactériémie et d'emboles septiques chez les patients avec un SDG. La plongée sous-marine est contre- indiquée compte-tenu du risque accru d'accidents de décompression avec embolie gazeuse paradoxale (13).

Dans le suivi, les recommandations internationales actuelles proposent un CT scan thoracique post-embolisation après 6 à 12 mois, puis tous les 3 ans (pour détecter la reperfusion des MAVP traitées et la croissance des MAVP non traitées). La reperfusion de PAVM occlues pourrait être prédite par un diamètre de la veine drainante égal ou supérieur à 2,5 mm. (16).

Dans l'avenir, il est possible que ces directives soient modifiées suite à des données qui démontrent que les protocoles utilisés actuellement peuvent entraîner des niveaux d'exposition nocifs aux rayonnements (17). Une étude a signalé une augmentation modeste du taux du cancer du sein chez les patients atteints de THH, par rapport au groupe contrôle (18). Pour limiter l'exposition au rayon-

nement lors du dépistage, une échocardiographie de contraste est recommandée comme premier examen. Si elle est négative ou qu'elle montre un SDG de grade 1, il n'y a pas indication d'un CT scan thoracique (1,16, 19). Bien que l'oxymétrie soit globalement diminuée chez les enfants atteints de MAVP important, l'oxymétrie de position n'est pas un test de dépistage utile pour les MAVP, car c'est un signe inconstant. Dans une étude incluant 257 patients avec MAVP, seulement 29% présentaient une orthodéoxie (20, 21).

La clé du diagnostic d'une MAVP isolée et sporadique chez notre patiente été la découverte d'une désaturation lors d'une prise de rutine de paramètres à la consultation. C'est la désaturation qu'a mis en évidence le shunt droit gauche produit par la MAVP. Néanmoins, le diagnostic de Syndrome de Peutz- Jeghers été réalisé seulement grâce à la connaissance de la présence de la maladie chez son père. Le seul signe qu'elle avait était les petites macules bleuâtres sur les lèvres que nous avons confondu avec télangiectasies dans un premier temps.

Le syndrome de Peutz-Jeghers (PJS) est une maladie autosomique dominante qui associe une polypose gastro-intestinale, une pigmentation mélanique mucocutanée et une prédisposition au cancer. La prévalence estimée varie entre 1/25 000 et 1/280 000 patients (22).

Les polypes hamartomateux de type Peutz-Jeghers sont plus fréquents dans l'intestin grêle, mais peuvent également se produire dans l'estomac, le colon et les sites extra-intestinaux comme la vessie, les uretères, les bronches, la vésicule biliaire et les voies nasales. Les polypes gastro-intestinaux peuvent entraîner un saignement chronique avec une anémie concomitante, une obstruction récurrente et une invagination intestinale.

L'hyperpigmentation muco-cutanée se présente dans l'enfance sous forme de macules bleues ou brunes foncées sur les lèvres, autour de la bouche, des yeux et des narines, dans la zone périanale et sur les doigts. Les macules peuvent disparaître au cours de la puberté et de l'âge adulte.

Les individus atteints du syndrome de Peutz-Jeghers ont un risque accru de cancers épithéliaux (colorectal, gastrique, pancréatique, mammaire et ovarien). Les femmes sont à risque d'une néoplasie bénigne des ovaires: tumeur des cordons sexuels avec tubes annulaires (SCTAT) et d'un adénome malin du col de l'utérus qui s'avère être un cancer rare et agressif. Les hommes développent occasionnellement des tumeurs à cellules de Sertoli à grandes cellules calcifiantes (LCST) des testicules, qui sécrètent des œstrogènes et vont conduire à une gynécomastie, à une accélération de l'âge osseux ainsi qu'à une petite taille.

Le SPJ est dû à une mutation germinale du gène STK11 (19p13.3). Des mutations sont retrouvées au niveau de ce gène suppresseur de tumeur chez plus de 80% des familles affectées. Environ 45% des personnes atteintes ont une variante pathogène de novo sans antécédents familiaux de PJS. (23)

La surveillance endoscopique de routine combinée à la polypectomie diminue la fréquence de laparotomie d'urgence et de résection intestinale résultant d'une invagination. Le diagnostic et la gestion des polypes de l'intestin grêle sont difficiles. On va se servir de l'endoscopie avec vidéocapsule, l'endoscopie à double ballon, le CT Scan et l'IRM. (24).

L'intussusception et les cancers devraient être traités de manière standard. Bien que n'étant pas spécifiquement étudié chez les personnes atteintes de PJS, on pourrait considérer la mastectomie, l'hystérectomie et la salpingo-oophorectomie bilatérale prophylactiques après l'âge de 35 ans ou après l'accouchement en prévention du cancer (25). Le dépistage continu et régulier des tumeurs malignes est indispensable. Il est nécessaire aussi d'enquêter sur tous les parents du premier degré du patient.

CONCLUSION

La mesure systématique de la saturation transcutanée en oxygène peut mettre en évidence un shunt droit-gauche non connu et, grâce à un traitement précoce, éviter des complications graves ou mortelles.

Selon les guidelines actuelles, les contrôles des MAVP devraient être pratiqués tous les 3 ans, ainsi qu'après la puberté, et avant et après une grossesse. Pour limiter l'exposition aux radiations lors du dépistage, une échocardiographie de contraste (Bubble test) peut être réalisée en première intention. Si celle-ci est négative ou montre un SDG de grade 1, il n'y a pas indication d'un CT Scan thoracique.

La télangiectasie hémorragique héréditaire et le syndrome de Peutz-Jeghers sont des maladies autosomiques dominantes. Le risque de transmission pour la descendance est de 50%. Le diagnostic précoce de SPJ, vu sa transmission autosomique dominante, permet de détecter d'autres membres de la famille asymptomatiques non diagnostiqués. Ceux- ci pourront bénéficier d'une thérapie appropriée et d'un suivi de dépistage du cancer tout au long de leur vie.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES:

- Dans le suivi d'une MAVP, l'échographie cardiaque de contraste est une méthode fiable non irradiante qui permet de mettre en évidence un shunt droit-gauche qui justifie la réalisation d'un CT Scan thoracique.
- Le traitement d'une MAVP est l'embolisation par cathéter transcutané. C'est le diamètre des artères nourricières (> 2-3 mm) qui conditionne l'indication d'embolisation. Les autres aspects à intégrer sont la recommandation de l'exercice physique, la supplémentation en fer, l'indication d'une prévention oslérienne et l'interdiction de la plongée sous-marine.
- Les patients avec SPJ présentent un risque accru de cancers épithéliaux (colorectal, gastrique, pancréatique, mammaire et ovarien). Le suivi proposé est une endoscopie haute et basse entre l'âge de 10 et 18 ans, avec une réévaluation tous les 2-5 ans; un bilan gynécologique annuel à partir de 20 ans et, une palpation mammaire mensuelle avec une mammographie tous les 1-3 ans, à partir de l'âge de 25 ans.

RÉFÉRENCES

1. Claire L. Shovlin. Pulmonary Arteriovenous Malformations. Am J Respir Crit Care Med. Vol190 Number 11, pp 1217-1228, Dec 1, 2014
2. Plauchu H, Dupuis-Girod S. Maladie de Rendu-Osler. Encyclopédie Orphanet. Septembre 2009. www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/RenduOsler-FRfrPro236v01.pdf
3. McDonald J, Pyeritz R. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. GeneReviews® Initial Posting: June 26, 2000; Last Update: February 2, 2017.
4. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009 November 21; 15(43): 5397-5408
5. Amos C, Mcgarrity T et Wei Ch. Syndrome de Peutz Jeghers. Orphanet. Dernière mise à jour : Décembre 2013
6. Churton T. Multiple aneurysm of pulmonary artery. *BMJ*. 1897;1:1223.
7. Milosevic D, Deslée G, Vallerand H, Bouquigny GF, Lebargy F. Les fistules artério-veineuses pulmonaires au cours de la maladie de Rendu- Osler-Weber. La Lettre du Pneumologue / N° 2 / avril 2000.
8. O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF, Parambil J, Heald B, Eng C, Church J *et al*. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. Dis Colon Rectum. 2012; 55:886–92
9. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008;115(9):1108-1115
10. Cartin-Ceba R, Swanson K, Krowka M. Pulmonary Arteriovenous Malformations. CHEST 2013; 144(3):1033–104
11. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J*. 2002;78(918):191-197
12. Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY, Dupuis P, Duhamel A, Remy J. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. Radiology. 2006; 239(2): 576-585.
13. Shovlin CL, Wilmshurst P, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary aspects of HHT. Eur Respir Monogr 2011;54:218–245
14. Howard LS, Santhirapala V, Murphy K, Mukherjee B, Busbridge M, Tighe HC, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing demonstrates maintenance of exercise capacity in patients with hypoxemia and pulmonary arteriovenous malformations. Chest 2014;146:709–718.
15. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA *et al*. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary embolism/deep venous thrombosis in replicate cohorts of patiens. Thorax. 2012 Apr;67(4):328-33
16. Chinet T. How to follow-up patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia and suspected pulmonary arteriovenous malformations. Eur Respir J 2016; 47: 1618-1621
17. Hanneman K, Faughnan ME, Prabhudesai V. Cumulative radiation dose in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonaryarteriovenous malformations. Can Assoc Radiol J 2014; 65:135–140.
18. Hosman AE, Devlin HL, Silva BM, Shovlin CL. Specific cancer rates may differ in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia compared to controls. Orphanet J Rare Dis 2013;8:195.
19. Zukotynski K, Chan RP, Chow C-M, Cohen JH, Faughnan ME. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest* 2007; 132: 18–23.
20. Santhirapala V, Chamali B, McKernan H, Tighe C, Williams L, Springett J *et al.* Orthodeoxia and postural orthostatic tachycardia in patients with pulmonary arteriovenous malformations: a prospective 8-year series Thorax 2014;69:1046–1047.
21. Carpenter S, Josepovici J, Latino G, Ratjen F.Positional oximetry to screen for pulmonary arteriovenous malformations in HHT. Thorax 2014; 69:104
22. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009 November 21; 15(43): 5397-5408.
23. McGarrity T, Amos Ch, et Baker M. Syndrome de Peutz Jeghers. GeneReviews Initial Posting: February 23, 2001; Last Update: July 14, 2016.
24. Tomas C, Soyer Ph , Dohan A, Dray X, Boudiaf, M, HoeffelC. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. World J Gastroenterol. 2014 Aug21;20 (31): 10864-75.
25. Riegert-Johnson D, Boardman L, Hefferon T, Wong L, Spurck L, Boardman L. *Cancer Syndromes*. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology 2009-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1826/

AFFILIATIONS

1 Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Mouscron
2 Gastro-entérologie, AZ Delta Roeselare-Menen
3 Cardiologie pédiatrique, Cliniques Saint-Luc (UCL), Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. PRISCILA JIJÓN

Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Mouscron.
Avenue de Fécamp 49,
7700 Mouscron
p.jijon@chmouscron.be
0032/56858976

DR. GABRIELLE
CREMER CONSULTING

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40
www.cremerconsulting.com

CREMERCONSULTINGSARL

Louvain Médical

Louvain Medical est la revue médicale mensuelle de l'École de médecine de l'Université catholique de Louvain (UCL)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

Soumission des articles

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

Processus d'évaluation (peer-review) et acceptation des articles

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

Articles

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

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

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

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200-250 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2.Que nous apporte cet article? What does this article bring up for us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

  Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.
- Coordonnées des auteurs

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

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

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

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

Les références bibliographiques

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

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

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

Exemple :

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

Droits d'auteur

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à s'appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

Protection de la vie privée des patients

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

Pour les articles de recherche, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

Conflits d'intérêts

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

www.louvainmedical.be

La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés
au Professeur C. Hermans
Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles
Belgique

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be

Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

Article submission

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

Peer-review process and acceptance of articles

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage. Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

Articles

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

The text is to be typed in 1.5 line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 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: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a "Practical Recommendations" insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.
  NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details
  Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).
  For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports
  Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

References

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

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. Louvain Med. 2014; 133 (9): 634-638.
Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

Copyright

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

Protecting patient privacy

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

Conflicts of interest

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

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

www.louvainmedical.be

Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed to Professor C. Hermans
Editor-in-chief
of Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Brussels
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be