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



Xultophy®: association insuline basale et liraglutide

Hémophilie A : traitement

Psoriasis: traitement par guselkumab

GRAPA 2018: prévention cardiovasculaire

Médecine et sexualité

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. PASOUET

Comité éditorial:

C HERMANS, M. BUYSSCHAERT.

O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASOUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs:

▶ M BAFCK C MINGUFT D VANPFF O.S. DESCAMPS J.M. MALOTEAUX J. MORELLE CHERMANS R.J. OPSOMER Fr. HOUSSIAU A. PASQUET

ÉDITION

► Louvain Medical asbl, avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles Contact: Tel. 32 2 764.52.65 - Fax: 32 2 764.52.80

isabelle.istasse@uclouvain.be ISSN: 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil Rédacteur en chef d'Administration Pr. Cédric Hermans Pr. Martin Buysschaert Responsable de l'édition Rédacteur adjoint Mme Isabelle Istasse

Pr. Agnès Pasquet

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

 Papier + site Internet : médecins 110 €; pensionnés : 55 € ; étudiants et maccs: 55 € (TVAC)

• site Internet +app' mobile los et Android : 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476 **BIC: BBRUBEBB**

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'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 de la Faculté de médecine et médecine dentaire, de l'Association des Médecins anciens étudiants, du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

SEPTEMBRE 2018

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIOUE

9ème symposium du GRAPA (3 Mars 2018)	
ECHOS DU GRAPA	
Caroline Colmant, Pierre-Dominique Ghislain	441
Le guselkumab, inhibiteur de l'interleukine 23, efficace dans le traitement du psoriasis	
Cédric Hermans	432
Traitement de l'hémophilie A : quelle place pour le Facteur VIII plasmatique en 2018 ?	
Martin Buysschaert	425
Xultophy®, une association d'insuline basale et de liraglutide : place dans le traitement du diabète de type 2	

« Adhérence thérapeutique en prévention cardiovasculaire » Alexandre Persu, Olivier S. Descamps, Michel P. Hermans, Christophe Scavée 445

CENTRE DE MEDECINE SEXUELLE

Congrès 2018 - CHU UCL Namur - site Godinne

« Médecine et Sexualité : indispensable rencontre ? »

Nathalie Michaux, Armand Lequeux, Marcelo Di Gregorio, Francis Lorge, Christine Reynaert, Maria-Laura Marotta, Thomas Dubois, Marie Nuytten, Laurence Faugeras, Lionel D'Hondt Virginie Koopmans, Marie-Aude Moreau, Joëlle Berrewaerts.....











XULTOPHY®, UNE ASSOCIATION D'INSULINE BASALE ET DE LIRAGLUTIDE : PI ACE DANS I ETRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Martin Buysschaert

Louvain Med 2018; 137 (8): 425-431

Xultophy® est une nouvelle association d'une insuline basale (degludec) et d'un agoniste du GLP-1 (liraglutide). Le but de l'article est d'analyser, sur base de la littérature récente, ses avantages potentiels, en général, et vs. une insuline basale en particulier, et de situer sa place dans l'approche thérapeutique du diabète de type 2 devenu insulinorequérant.

TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE A : QUELLE PLACE POUR LE FACTEUR VIII PLASMATIOUE EN 2018 ?

Cedric Hermans

Louvain Med 2018; 137 (8): 432-440

Suite à la contamination de milliers de patients hémophiles par le VIH et le virus de l'hépatite C et grâce aux progrès majeurs de la biotechnologie, le FVIII recombinant s'est imposé comme un traitement de premier choix sinon de référence pour une majorité des patients présentant un déficit en FVIII (Hémophilie A).

Le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) représente actuellement la complication la plus sévère et la plus redoutée du traitement substitutif de l'hémophilie A. Depuis de nombreuses années, le débat fait rage concernant l'immunogénicité respective des concentrés de FVIII plasmatiques et recombinants, de multiples études ayant fourni des résultats contradictoires.

Des initiatives plus récentes de large envergure, menées avec une méthodologie rigoureuse, démontrent une immunogénicité moindre du FVIII plasmatique par rapport au FVIII recombinant. Par ailleurs, des approches thérapeutiques dites non-substitutives de l'hémophilie sont disponibles ou en cours de validation. La plupart de ces traitements ne peuvent toutefois pas être utilisés en monothérapie sans nécessiter de FVIII et ne permettent en outre pas d'induire une tolérance au facteur VIII.

Dans ce contexte, la disponibilité d'un concentré de FVIII peu immunogène constitue et demeure un aspect important du traitement de l'hémophilie.

Cet article se propose de faire le point sur l'immunogénicité respective du FVIII plasmatique et recombinant, souligne le rôle actuel et futur important du FVIII dans le traitement de l'hémophilie et revoit les caractéristiques et propriétés d'un FVIII plasmatique soumis lors de sa purification à un processus unique de double nanofiltration (Factane®, LFB), ce qui en fait un FVIII plasmatique de choix dans de nombreuses indications.

LE GUSELKUMAB, INHIBITEUR DE L'INTERLEUKINE 23, EFFICACE DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS

Caroline Colmant, Pierre-Dominique Ghislain

Louvain Med 2018; 137 (8): 441-444

Le guselkumab est un inhibiteur sélectif de l'interleukine (IL) 23, commercialisé et remboursé en Belgique depuis peu. Nous avons réalisé une revue de littérature afin d'éclaircir son efficacité et sa sécurité.

GRAPA

« ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE »

Alexandre Persu, Olivier S. Descamps, Michel P. Hermans, Christophe Scavée

Louvain Med 2018; 137 (8): 445-464

Ces échos du GRAPA constituent un résumé des contributions au 9ème symposium du GRAPA, avec comme fil rouge l'adhérence thérapeutique dans la prévention des maladies cardiovasculaires, principalement dans les domaines de la lipidologie, de la diabétologie et de la rythmologie. Les contributions abordent également des sujets connexes, tels que l'inertie thérapeutique, l'éducation thérapeutique, l'« empowerment » et l'impact des effets secondaires des traitements et des polémiques médiatiques sur l'initiation et la poursuite des médications à visée cardiovasculaire. On y trouvera enfin un plaidoyer pour le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires en prévention de la fibrillation auriculaire, fondé sur la littérature médicale récente.

CENTRE DE MÉDECINE SEXUELLE CHU UCL – NAMUR – SITE GODINNE

« MÉDECINE ET SEXUALITÉ : INDISPENSABLE RENCONTRE ? »

Nathalie Michaux, Armand Lequeux, Marcelo Di Gregorio, Francis Lorge, Christine Reynaert, Maria-Laura Marotta, Thomas Dubois, Marie Nuytten, Laurence Faugeras, Lionel D'Hondt, Virginie Koopmans, Marie-Aude Moreau, Joëlle Berrewaerts

Louvain Med 2018; 137 (8): 465-495

Le Centre de Médecine Sexuelle (CMS) du site Godinne du CHU UCL NAMUR est une plateforme qui regroupe des Médecins-Sexologues ainsi que des Médecins Spécialistes et des psychologues prenant en charge des problématiques sexuelles dans le cadre de leur pratique clinique à Godinne. Nous poursuivons trois buts :

- Offrir une prise en charge spécialisée et éventuellement multidisciplinaire de tout trouble sexuel.
- Collaborer de manière privilégiée avec la Faculté de Médecine et l'Ecole de Sexologie de l'UCL pour l'enseignement et la recherche.
- Constituer un centre de référence, à disposition de tout professionnel de la santé avec également des objectifs en termes d'information et de sensibilisation.

•••

Xultophy®, une association d'insuline basale et de liraglutide : place dans le traitement du diabète de type 2

Martin Buysschaert

XULTOPHY®, A **COMBINATION OF BASAL INSULIN AND** LIRAGLUTIDE: ROLE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Xultophy® is a new combination product consisting of basal insulin (degludec) and a GLP-1 agonist (liraglutide). In this article, we analyzed recent literature in order to find out its potential advantages in general and compared to basal insulin in particular, as well as to clarify its role in the therapeutic management of insulinrequiring type 2 diabetes.

KEY WORDS

Xultophy®, degludec/liraglutide, type 2 diabetes, HbA1c, weight, hypoglycemia, indications

What does this article bring up for us?

Xultophy® is a new antihyperglycemic agent for the management of insulinrequiring type 2 diabetes. It is an interesting treatment option for patients with poor glycemic control despite basal insulin injections.

Xultophy® est une nouvelle association d'une insuline basale (degludec) et d'un agoniste du GLP-1 (liraglutide). Le but de l'article est d'analyser, sur base de la littérature récente, ses avantages potentiels, en général, et vs. une insuline basale en particulier, et de situer sa place dans l'approche thérapeutique du diabète de type 2 devenu insulinorequérant.

Que nous apporte cet article?

Le Xultophy® est un nouveau médicament du diabète de type 2 devenu insulinorequérant. Il est une option thérapeutique intéressante, en particulier en cas d'echec d'une insulinothérapie basale.

INTRODUCTION

L'International Diabetes Federation recensait, en décembre 2017, 425 millions de personnes diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 8,8 %. La majorité de ces malades (80 à 90 %) présentait un diabète de type 2 (non-insulinodépendant) (1). Par-delà ce constat épidémiologique, il est aujourd'hui unanimement reconnu par la communauté scientifique qu'une hyperglycémie chronique chez ces sujets est associée au développement de complications neurologiques, microvasculaires (rétinopathie, néphropathie) et macrovasculaires (2,3).

Une palette d'essais interventionnels a aussi démontré, a contrario, qu'une excellence glycémique, initiée dès le diagnostic de diabète, permettait d'éviter de telles lésions, y compris dans une certaine mesure, la macroangiopathie. Ce sont ces études, en particulier la *United* Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) qui ont définitivement ancré le concept d'optimisation glycémique qui, décliné en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1c), sacralise une valeur cible inférieure ou égale à 7,0 %, même s'il y a aujourd'hui d'importantes nuances dans le contexte d'une « personnalisation » de la prise en charge (4,5).

Pour atteindre cet objectif, les praticiens disposent en 2018 d'un ensemble de médicaments hypoglycémiants efficaces, certains parmi les SGLT2-inhibiteurs et agonistes du GLP-1 se démarquant aussi par une plus-value cardiovasculaire (cf. infra).

Ceci étant, le traitement rationnel du diabète de type 2 est sous-tendu par le stade d'évolution de la maladie et par les vices physiopathologiques qui en rendent compte.

Dans ce contexte, après quelques années d'évolution, un traitement antihyperglycémique oral, même bien conduit (bi-trithérapie), peut ne plus être à même d'atteindre les objectifs glycémiques. À ce stade de l'histoire naturelle du diabète, l'insulinodéficience est « dominante » - et le diabète devenu « insulinorequérant » (2). Les sociétés scientifiques en Europe et aux USA recommandent dans ces conditions l'administration, après échec d'un tel traitement non-insulinique, d'une insuline basale (5). L'injection « bedtime » de cette insuline basale, dont la dose sera titrée sur base de la glycémie à jeun, permet le plus souvent, en association avec la metformine, de récupérer (en tout cas transitoirement) un équilibre glycémique correct.

Instaurer une telle insulinothérapie chez le diabétique de type 2 est cependant fréquemment une étape difficile dans une escalade thérapeutique pourtant inexorable. Au-delà des contraintes qu'elle implique, ce « virage insulinique », lié à l'évolution naturelle de la maladie, est associé à des effets secondaires potentiels, comme une prise de poids et/ou une augmentation du risque d'hypoglycémie (sévère). Par ailleurs, sa gestion par le médecin et/ou le patient peut être complexe « sur le terrain ». Dans ce cadre, Blak *et al.* observaient d'ailleurs que dans une cohorte de 4000 patients, 80 % d'entre eux gardaient, six mois après l'initiation de l'insulinothérapie, une HbA1c supérieure à 7,0 % avec, dans une majorité de cas, une titration inadéquate des doses (6).

Eu égard à ces constats, une approche qui associerait à une insuline basale un médicament efficace permettant d'éviter ou de limiter ces (éventuels) effets secondaires, trouverait d'emblée une place rationnelle dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

Plusieurs travaux dans ce contexte démontrent aujourd'hui l'intérêt clinique et biologique de Xultophy® qui associe à doses fixes prémélangées une insuline basale et un agoniste du GLP-1 (7,8).

Le but de cet article est de proposer, sur base de la littérature récente, un état des lieux sur le Xultophy® et de situer sa place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

XULTOPHY®: PRINCIPES ACTIFS

Les principes actifs sont l'insuline degludec (Tresiba®) et le liraglutide (Victoza®). Le degludec est un analogue lent de l'insuline qui forme, après injection sous-cutanée, des multihexamères solubles constituant un dépôt à partir duquel l'insuline est résorbée en continu dans la circulation. Il en résulte un effet hypoglycémiant stable et « plat » avec une demi-vie de l'ordre de 25h. Plusieurs études ont démontré une efficacité hypoglycémiante comparable de la degludec et de la glargine 100 U/ml, avec néanmoins une réduction significative du nombre d'hypoglycémies sévères (y compris nocturnes) sous degludec par rapport

à la glargine. L'étude DEVOTE a par ailleurs démontré une sécurité cardiovasculaire de la degludec (9,10). Le liraglutide (Victoza®) est un analogue du GLP-1 avec une homologie de 97 % par rapport au GLP-1 natif et une demi-vie de 13h. Il stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon de manière glucodépendante. Parmi d'autres actions, il augmente la satiété et amène une perte pondérale. Ses effets bénéfiques sont pluriels en terme d'amélioration de l'équilibre glycémique et de perte pondérale (voir référence 11 pour une revue de la littérature). Nous les avons personnellement vérifiés dans l'essai observationnel ROOTS (12). Il est important de mentionner que les caractéristiques pharmacocinétiques de la degludec et du liraglutide restent inchangées par leur alliage (13).

XULTOPHY®: PRINCIPAUX ESSAIS [2014-2018] DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

A) CHEZ DES PATIENTS INSULINONAÏFS

Gough et al., en 2015 (14), comparent chez des patients diabétiques de type 2 insulinonaïfs au contrôle glycémique médiocre l'efficacité hypoglycémiante d'une injection d'insuline degludec, d'une injection de liraglutide (1.8 mg/j) et d'une administration de degludec/liraglutide (IDegLira) (Xultophy®). Il s'agit donc d'une évaluation du composant vs. chacun de ses composés. Ils constatent après 52 semaines de traitement des réductions d'HbA1c respectivement de 1.40 % (degludec), 1.21 % (liraglutide) et 1.84 % (IDegLira). Les auteurs démontrent ainsi dans cet essai (DUAL I) une supériorité d'IDegLira vs. degludec et vs. liraglutide. La dose d'insuline au sein de l'association IDegLira était de 37 % inférieure à celle de degludec. Par ailleurs, le nombre d'hypoglycémies était significativement réduit dans le groupe IDegLira vs. degludec (p<0.0001). Quant à l'évolution pondérale, elle se caractérisait par une perte de 0.4 kg et 3.0 kg respectivement dans les groupes IDegLira et liraglutide et, à l'opposé, d'un gain de 2.3 kg sous degludec (14). D'autres essais ont confirmé un tel bénéfice en termes d'HbA1c d'une association IDegLira vs. placebo en ajout des sulfonylurées ou sulfonylurées/ metformine (DUAL IV) (15) ou vs. un agoniste du GLP-1 (DUAL III) (16), chez les patients diabétiques de type 2 insulinonaïfs, en mauvais contrôle glycémique.

B) CHEZ DES PATIENTS DÉJÀ TRAITÉS PAR UNE INSULINE BASALE

Plusieurs études récentes avaient pour objectif principal d'évaluer les effets du Xultophy® vs. comparateurs chez des diabétiques de type 2 déjà devenus insulinorequérants et traités par une insuline basale (tableau 1). Dans DUAL II, les patients dans le bras IDegLira réduisaient davantage leur taux d'HbA1c que ceux traités par degludec (ETD [Estimated Treatment Difference]: - 1.1 %, p < 0.0001 pour une supériorité statistique), et cela malgré qu'à la 26e semaine de suivi, au terme de l'étude, les doses d'insuline

Tableau 1. Études dual chez les diabétiques de type 2 déjà traités par insuline basale

	DOALII	=	DUALV	>	DO	DUAL VII
N Durée (semaines) BMI (kg/m²) à l'inclusion	413 26 ≥ 27		557 26 < 40		₩ .A A	506 26 < 40
Insuline basale, doses avant inclusion et bras de l'étude IDe <u>c</u>	glargine/NPH/levemir (20 – 40 u) 	levemir J degludec	glargine (20 – 50 u)	u) glargine	glar (20 – 	glargine (20 – 50 u)
HbA _{1c} (%) 8.8 ·	8.8 \$ 6.9	8.9 → 8.0**	8.4 → 6.6	8.2 → 7.1**	8.2 → 6.7	8.2 → 6.7**
Différence d'HbA1c (%) [95% intervalle de confiance] à la fin de l'étude	-1.1 [S]+º [-1.3 ; -0.8]		-0.59 [S]+•• [-0.74;-0.45]	+00 .45]	0.02	0.02 [NI]+• [-0.16;+0.12]
Dose moyenne d'insuline à la 26° semaine	45	45∆	41	,999	40	84°
Hypoglycémies (% de patients)	24	25	28.4	49.1°°	19.8	52.6°
Poids (kg) : évolution	-2.7	00	-1.4	+1.8°°	-0.9	+2.6°

^{*}IDegLira pour degludec + liraglutide (Xultophy®)

^{**} T0 → T26 semaines

⁺ S pour supériorité NI pour non infériorité statistique IDegLira vs comparateur

[°] p < 0.0001; °° p < 0.001

^A La dose maximale d'insuline degludec a été de 50 unités/j

après titration étaient identiques (17).

Dans DUAL V, une réduction plus importante de l'HbA1c était constatée sous IDegLira par rapport à la glargine (ETD:-0.59 %, p < 0.001 pour une supériorité statistique), et ce à nouveau malgré une dose significativement plus basse d'insuline dans l'association IDegLira (41 U) que sous glargine (66 U). De plus, les pourcentages de patients atteignant une HbA1c < 7.0 % / 6.5 % étaient statistiquement supérieurs dans le groupe IDegLira que dans le bras glargine (18).

Dans DUAL VII, les réductions d'HbA1c étaient comparables, en fin de suivi, sous IDegLira et schéma insulinique basal-bolus (BB) (ETD 0.02 %, avec une non-infériorité statistique). Cela étant, les doses d'insuline étaient respectivement de 40 U et de 84 U sous IDegLira et BB (19).

L'ensemble de ces essais montre, en parallèle de l'amélioration de l'HBA1c, une réduction significative des glycémies à jeun et postprandiales vs. comparateurs (17,18,20).

Les trois études DUAL II, V, VII, comme indiqué dans le Tableau 1, objectivent aussi une réduction significative du nombre d'hypoglycémies et une perte pondérale sous IDegLira vs. comparateurs. Dans DUAL II (17), 40 % des patients dans le bras IDegLira vs 8.5 % sous degludec atteignaient un « triple bénéfice » défini par une HbA1c < 7.0 %, une absence d'hypoglycémie et de gain pondéral. On retrouvait un résultat comparable dans DUAL VII (38.8 vs. 12.2 %) (18). Enfin, dans DUAL V, une amélioration de qualité de vie sous IDegLira vs. glargine était objectivée par un questionnaire validé: de 47.4 à 49.0 sous IDegLira vs. de 47.7 à 47.2 sous glargine (p < 0.001) (18).

En termes, d'effets secondaires, globalement il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, même s'il y avait, comme attendu, davantage de signes gastrointestinaux sous IDegLira vs. les insulines basales, en particulier dans DUAL V (18).

Très récemment, dans une étude observationnelle de « vraie vie », Price et al. confirmaient à six mois l'ensemble de ces bénéfices du Xultophy® en termes d'HbA1c (- 0.9 %, p < 0.0001), d'hypoglycémies (- 82 %, p < 0.0001) et de perte de poids (- 0.7 kg, p< 0.05) dans une cohorte de 611 sujets qui avaient reçu le médicament en ajout à leur traitement hypoglycémiant habituel (21). Les résultats de Mathieu et al. sont en phase avec les études DUAL : les auteurs comparent l'effet à la 104e semaine d'un ajout au degludec de liraglutide ou d'une injection d'insuline aspart (NovoRapid®) au repas principal. Ils constataient eux aussi une plus grande efficacité hypoglycémiante de l'association « degludec/liraglutide » vs. « degludec/ aspart » (HbA1c - 0.74 vs. - 0.39, p=0.0024). Comme dans les études précédentes, il y avait dans cet essai moins d'hypoglycémies (nocturnes) et une perte de poids significative (- 2.8 kg, p < 0.0001) dans le premier groupe (Idegludec/liraglutide) (22).

DISCUSSION

Xultophy® permet aux patients diabétiques de type 2, en général, en présence d'un contrôle glycémique insuffisant, d'améliorer leur taux d'HbA1c, comme démontré dans l'ensemble des études DUAL. Cela étant, Xultophy® est particulièrement intéressant chez les diabétiques au stade de l'insulinorequérance, quand ils sont déjà traités par une injection d'insuline basale (23). L'association à cette insuline d'un agoniste du GLP-1 à durée d'action prolongée permet en effet de réduire la dose d'insuline et, en conséquence, le risque d'hypoglycémies (sévères). Associer le liraglutide au degludec neutralise également le gain pondéral « iatrogène » lié à l'administration d'insuline, ce qui améliore directement l'insulinosensibilité. Il est important néanmoins de mentionner que dans l'ensemble des études, pour atteindre l'optimisation glycémique, la dose de Xultophy® a été rigoureusement titrée sur base des glycémies à jeun (24). Dans ce contexte, l'objectif était une valeur cible de l'ordre de 75 à 90 mg/dl. Ces résultats étaient habituellement atteints avec des doses unitaires de Xultophy[®] inférieures à la dose « maximale » de 50 U (correspondant à 50 U de degludec et 1.8 mg de liraglutide). Dans DUAL V, 40 % des patients seulement recevaient cette dose maximale et 68 % d'entre eux atteignaient une HbA1c inférieure à 7.0 % (18).

Les bénéfices cliniques et biologiques d'une administration du Xultophy® sont généralement constatés précocement dans le suivi (dès la 4° semaine de traitement), quels que soient la durée d'évolution du diabète et le taux initial d'HbA1c (25,26).

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il n'est guère étonnant que l'Association Américaine du Diabète (ADA) en 2018 recommande comme option thérapeutique de grand intérêt, après échec d'une insuline basale, l'association « insuline basale/agoniste du GLP-1 » comme alternative à l'intensification insulinique *per se* par schéma BB ou insulines prémélangées (Tableau 2) (27). Cette démarche est d'autant plus séduisante sachant les effets de cardio – et néphroprotection du liraglutide démontrés dans l'essai LEADER (28,29).

En pratique en Belgique, chez les diabétiques de type 2 déjà traités par une insuline basale, Xultophy® est administré une fois par jour par voie sous-cutanée. Son injection et l'ajustement de sa posologie s'effectuent par dose unitaire. Une dose contient 1 U d'insuline degludec et 0.036 mg de liraglutide. Le stylo prémélangé (3 ml; 300 U de degludec et 10.8 mg de liraglutide) peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en 1 injection par palier d'une dose unitaire. La dose recommandée de départ chez des patients insulinotraités par basal est de 16 doses unitaires (soit 16 U de degludec et 0.6 mg de liraglutide). Comme déjà mentionné, la dose devra être ajustée par titration sur base des glycémies à jeun. La dose maximale (comme dans les études DUAL) est de 50 doses unitaires.

Xultophy®, une association d'insuline basale et de liraglutide : place dans le traitement du diabète de type 2

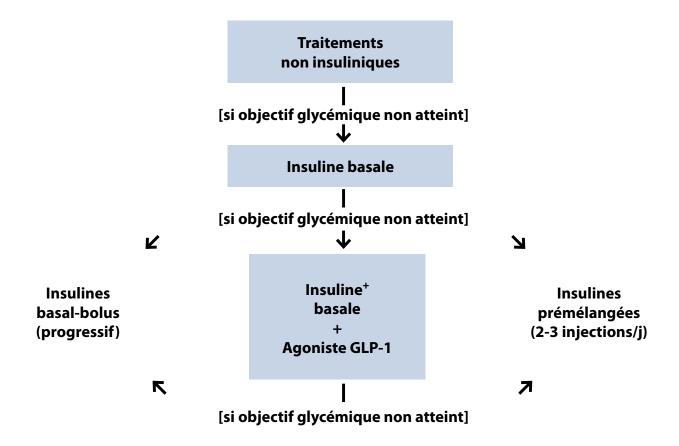
Xultophy® est actuellement remboursé par l'organisme assureur (INAMI) chez les adultes diabétiques de type 2, au BMI ≥30 kg/m², si l'HbA1c est >7.5 %, et s'il y a eu un traitement préalable pendant au moins trois mois par une insuline basale associée au minimum à la metformine (Tableau 2).

CONCLUSION

Avec cet alliage « insuline basale/agoniste du GLP-1 », l'arsenal thérapeutique dans le diabète de type 2 s'est enrichi. Sur base des données récentes de la littérature, il est clairement une option de grand intérêt chez les diabétiques de type 2 obèses, en cas d'échec d'une insuline basale, dans le cadre d'une personnalisation thérapeutique.

Cette association de deux médicaments aux actions anti hyperglycémiantes complémentaires est « une alliance » thérapeutique dans le combat quotidien contre le diabète et ses complications.

Tableau 2. Algorithme de l'Association Américaine du Diabète adapté en fonction des critères de remboursement en belgique



⁺ Xultophy°: remboursé si BMI≥30kg/m², HbA_{1,}>7.5% et au moins 3 mois d'insuline basale (+metformine)

- International Diabetes Federation. Atlas du Diabète, Huitième Edition. 2018.
- Buysschaert M. Diabétologie Clinique, 4e Edition. De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
- Buysschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde: quo vadis? Louvain Med 2016; 135 (1): 21-22.
- Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15): 1577-1589.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018. Diabetes Care 2018, 41, suppl 1, 555-572.
- Blak BT, Smith HT, Hards M, Curtis BH, Ivanyi T. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. Diabet Med. 2012 Jul;29(7):e13-20.
- Simpson R, King A. Can a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide help Type 2 diabetes patients to optimize glycemic control across the day? Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 Mar;8(2):179-88.
- Vedtofte L1, Knop FK, Vilsbøll T. Fixed combination of insulin and a glucagon-like peptide-1 analog for the treatment of type 2 diabetes, exemplified by insulin degludec and liraglutide. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 May;8(3):273-82.
- Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treatto-target non-inferiority trial. Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1498-507.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):723-732. Epub 2017 Jun 12
- Buysschaert M, Preumont V. Liraglutide (Victoza®): Place d'un nouvel analogue du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. Louvain Med 2010; 129 (8): 296-301.
- Buysschaert M, D'Hooge D, Preumont V, ROOTS Study Group. ROOTS: A multicenter study in Belgium to evaluate the effectiveness and safety of liraglutide (Victoza®) in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab Syndr. 2015 Jul-Sep;9(3):139-142.
- Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, Jacobsen LV, Poulsen P. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. J Clin Pharmacol. 2015 Dec;55(12):1369-77.
- 14. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26week extension to a 26-week main trial. Diabetes Obes Metab. 2015 Oct;17(10):965-73.

- Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. Diabet Med. 2017 Feb;34(2):189-196.
- Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courrèges JP, Handelsman Y, Lehmann LM, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. Diabetes Ther. 2017 Feb;8(1):101-114.
- Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bøttcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care. 2014 Nov;37(11):2926-33.
- Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Mar 1;315(9):898-907.
- Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2018 May;41(5):1009-1016.
- Holst JJ, Buse JB, Rodbard HW, Linjawi S, Woo VC, Boesgaard TW, et al. IDegLira Improves Both Fasting and Postprandial Glucose Control as Demonstrated Using Continuous Glucose Monitoring and a Standardized Meal Test. J Diabetes Sci Technol. 2015 Oct 6;10(2):389-97.
- 21. Price H, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B, et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. Diabetes Obes Metab. 2018 Apr;20(4):954-962.
- Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). Diabetes Obes Metab. 2014 Jul;16(7):636-44.
- 23. Freemantle N, Mamdani M, Vilsbøll T, Kongsø JH, Kvist K, Bain SC. IDegLira Versus Alternative Intensification Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin Therapy. Diabetes Ther. 2015 Dec;6(4):573-591.
- Harris SB, Kocsis G, Prager R, Ridge T, Chandarana K, Halladin N, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2017 Jun;19(6):858-865.

Xultophy®, une association d'insuline basale et de liraglutide : place dans le traitement du diabète de type 2

RÉFÉRENCES

- Rodbard HW, Buse JB, Woo V, Vilsbøll T, Langbakke IH, Kvist K, et al. Benefits of combination of insulin degludec and liraglutide are independent of baseline glycated haemoglobin level and duration of type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2016 Jan;18(1):40-8.
- Vilsbøll T, Vora J, Jarlov H, Kvist K, Blonde L. Type 2
 Diabetes Patients Reach Target Glycemic Control
 Faster Using IDegLira than Either Insulin Degludec
 or Liraglutide Given Alone. Clin Drug Investig. 2016
 Apr;36(4):293-303.
- 27. American Diabetes Association. Pharmacologic approach to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes 2018. Diabetes Care 2018, 41, suppl 1, 573-585.
- 28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
- 29. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, *et al.* Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):839-848.

CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc Service d'Endocrinologie et Nutrition Avenue Hippocrate 10 B-1200 Bruxelles, Belgique E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be

Traitement de l'hémophilie A : quelle place pour le Facteur VIII plasmatique en 2018?

Cedric Hermans

Treatment of hemophilia A: Which role for plasmaderived factor VIII in 2018?

thousands of hemophilic patients were infected with HIV and HCV, and thanks to major advances in biotechnology, recombinant factor VIII has emerged as a first-line or reference treatment for most factor VIII-deficient patients (hemophilia A).

The development of neutralizing antibodies (inhibitors) is currently the most severe and feared complication in hemophilia A replacement therapy. The respective immunogenicity of plasma and recombinant factor VIII concentrates has been debated for many years, with multiple studies providing contradictory results.

More recent large-scale studies conducted with rigorous methodology demonstrated immunogenicity of plasma factor VIII as compared to recombinant FVIII. In addition, so-called non-substitutive therapeutic approaches for hemophilia are available or under validation. However, most of these treatments cannot be used alone without additional factor VIII and do not allow inducing tolerance to exogenous factor VIII. Thus, factor VIII concentrates with low immunogenicity are and remain an essential option in the treatment of

This article sought to review the respective immunogenicity of plasma and recombinant factor VIII, while highlighting the essential current and future role of factor VIII in the treatment of hemophilia. Furthermore, we reviewed the characteristics and properties of a plasma factor VIII concentrate subjected to a unique double nanofiltration process during its purification (Factane®, LFB), making it a treatment option of choice in many indications.

KEY WORDS

Hemophilia, factor VIII, plasma-derived factor VIII, recombinant factor VIII, inhibitor

Suite à la contamination de milliers de patients hémophiles par le VIH et le virus de l'hépatite C et grâce aux progrès majeurs de la biotechnologie, le FVIII recombinant s'est imposé comme un traitement de premier choix sinon de référence pour une majorité des patients présentant un déficit en FVIII (Hémophilie A).

Le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) représente actuellement la complication la plus sévère et la plus redoutée du traitement substitutif de l'hémophilie A. Depuis de nombreuses années, le débat fait rage concernant l'immunogénicité respective des concentrés de FVIII plasmatiques et recombinants, de multiples études ayant fourni des résultats contradictoires.

Des initiatives plus récentes de large envergure, menées avec une méthodologie rigoureuse, démontrent une immunogénicité moindre du FVIII plasmatique par rapport au FVIII recombinant. Par ailleurs, des approches thérapeutiques dites non-substitutives de l'hémophilie sont disponibles ou en cours de validation. La plupart de ces traitements ne peuvent toutefois pas être utilisés en monothérapie sans nécessiter de FVIII et ne permettent en outre pas d'induire une tolérance au facteur VIII.

Dans ce contexte, la disponibilité d'un concentré de FVIII peu immunogène constitue et demeure un aspect important du traitement de l'hémophilie.

Cet article se propose de faire le point sur l'immunogénicité respective du FVIII plasmatique et recombinant, souligne le rôle actuel et futur important du FVIII dans le traitement de l'hémophilie et revoit les caractéristiques et propriétés d'un FVIII plasmatique soumis lors de sa purification à un processus unique de double nanofiltration (Factane®, LFB), ce qui en fait un FVIII plasmatique de choix dans de nombreuses indications.

INTRODUCTION

Le titre quelque peu provoquant et interpellant de cet article pose une question d'actualité et importante pour la communauté des patients hémophiles. Durant des décennies, les patients hémophiles ont été traités par du facteur VIII (FVIII) d'origine plasmatique, qu'il s'agisse de plasma frais, de cryoprécipité et plus récemment de concentrés de FVIII plasmatique de pureté croissante (1). La contamination de milliers de patients hémophiles par le VIH et le virus de l'hépatite C a motivé le développement par biotechnologie de concentrés synthétiques de FVIII (2). Ceci a été possible grâce à l'identification du gène du FVIII et aux progrès majeurs de la biotechnologie. En parallèle, la sécurité des concentrés de FVIII a été améliorée par de multiples procédés physiques ou chimiques de telle sorte que, depuis le début des années 1990, aucun cas d'infection par le VIH ou le virus de l'hépatite C de patient hémophile n'a été rapporté dans le monde.

Malgré cette sécurisation des produits plasmatiques, de nombreux pays ont adopté les concentrés recombinants de FVIII comme traitement substitutif de préférence sinon exclusif des patients hémophiles. Ceci s'explique notamment par le risque surtout théorique de transmission de prions et d'agents infectieux émergents ou non encore identifiés par les concentrés plasmatiques. La sécurisation infectieuse des traitements de l'hémophilie a mis en premier plan un autre risque du traitement, le risque immunitaire lié au développement d'anticorps neutralisants dirigés contre le FVIII exogène.

Tout patient hémophile A, surtout s'il présente une hémophilie A sévère, est exposé à ce risque significatif lié au caractère particulièrement immunogène du FVIII. Le développement d'anticorps anti-FVIII représente la complication la plus redoutable du traitement. Ces conséquences sont en effet majeures, sous forme d'hémorragies difficiles à contrôler et potentiellement fatales. La prise en charge des inhibiteurs est très complexe et associe le recours à des agents hémostatiques permettant de prévenir ou de contrôler les hémorragies en présence d'anticorps anti-FVIII et surtout une thérapie d'éradication basée sur une désensibilisation obtenue moyennant l'exposition prolongée et intense du patient à du FVIII exogène, une modalité de traitement contraignante, coûteuse et dont l'efficacité n'est pas complète.

Depuis des décennies, le débat fait rage concernant l'immunogénicité respective du FVIII plasmatique et du FVIII recombinant rendant le choix du traitement particulièrement difficile. Si de nombreuses études n'ont pas permis de trancher, des données récentes, indépendantes, issues d'études rigoureuses semblent suggérer une moindre immunogénicité du FVIII plasmatique par rapport au FVIII recombinant. Les résultats de ces études ont relancé le débat, semé le doute et inspiré des changements de pratique de telle sorte que dans de nombreux centres d'hémophilie dans le monde, le FVIII plasmatique est désormais privilégié comme traitement

de substitution de choix chez les jeunes hémophiles A sévères non traités antérieurement (Previously untreated patients ou PUPs) (3). Parallèlement, plusieurs études suggèrent également une immunogénicité différente des divers concentrés synthétiques, de telle sorte que certains FVIII synthétiques ne sont actuellement plus prescrits chez les jeunes hémophiles. Il s'agit de données pertinentes, à interpréter avec rigueur et prudence et dont l'impact sur la prise en charge des patients doit être pris en compte. C'est ce que se propose de faire cet article.

LES INHIBITEURS DU FVIII : GÉNÉRALITÉS

traitement de l'hémophilie A repose l'administration régulière de concentrés de FVIII, débutée le plus précocement, afin de prévenir les complications hémorragiques spontanées. Ce traitement est initié le plus rapidement possible en tenant compte des difficultés d'accès vasculaires justifiant parfois la mise en place d'un accès veineux central chez les jeunes enfants. La complication la plus redoutée au début du traitement est le développement d'anticorps neutralisants le FVIII exogène appelés inhibiteurs (INH) (Figure 1). Il s'agit d'une complication imprévisible même si divers facteurs de risque ont été identifiés (nature de l'anomalie génétique, traitement intensif dans un environnement d'activation du système immunitaire (« danger signals »), certains polymorphismes du système immunitaire,...) (4). Ce risque est plus faible si un traitement prophylactique sous forme d'injections régulières est d'emblée instauré. L'incidence est variable et suivant les études fluctue entre 15 et 30 %, voire davantage. Les 50 premiers jours d'exposition au FVIII constituent la période à risque maximal.

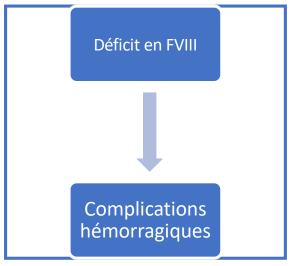
La présence d'un inhibiteur est suspectée en cas de moindre réponse au traitement et confirmée par des tests de laboratoires, essentiellement le test de Béthesda. Il est important de souligner la grande hétérogénéité du développement des INH, de leur impact et de leur présentation clinique. Chez certains patients, le titre de l'inhibiteur demeure faible, chez d'autres ce titre est élevé voir très élevé. Certains inhibiteurs disparaissent plus ou moins rapidement moyennant une intensification du traitement, chez d'autres patients le titre de l'inhibiteur se majore et persiste avec comme conséquences la totale inefficacité de doses plus élevées de FVIII, la nécessité d'avoir recours à d'autres agents hémostatiques courtcircuitant le FVIII - agents de bypass et finalement l'instauration d'un traitement d'éradication basée sur l'induction d'une tolérance immune - immunotolérance dont il existe de multiples modalités.

EST-IL POSSIBLE DE PRÉVENIR OU DE RÉDUIRE LE RISOUE DE DÉVELOPPEMENT D'INHIBITEUR ?

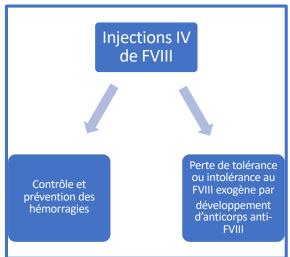
Pour la plupart des jeunes enfants chez lesquels le traitement substitutif par FVIII est initié, il est impossible d'estimer le risque de développement d'un INH. Toutefois,

Traitement de l'hémophilie A : quelle place pour le Facteur VIII plasmatique en 2018 ?

Conséquences de l'hémophilie A



Impacts du traitement de substitution de l'hémophilie par administration de FVIII



certains facteurs de risque peuvent être pris en compte : génétique, antécédents familiaux (si présents), certains polymorphismes du système immunitaire (rarement pris en compte en routine clinique), les circonstances d'initiation du traitement (traitement intense dans un contexte d'activation immunitaire) (Figure 2).

Certaines stratégies permettent probablement de réduire ce risque : initiation d'un traitement prophylactique, à petites doses, en l'absence de stimulation immunitaire, en évitant l'extravasation du concentré lors de l'administration. L'impact de ces diverses stratégies sur le risque de développement d'un inhibiteur est toutefois difficile à évaluer objectivement. Se pose la question du choix du concentré. Faut-il privilégier un concentré de FVIII plasmatique ou recombinant et parmi les nombreux concentrés disponibles, qu'ils soient plasmatiques ou recombinants, faut-il privilégier un dérivé particulier et en exclure d'autres ?

QUELLE EST L'IMMUNOGÉNICITÉ RESPECTIVE DU FVIII SYNTHÉTIQUE ET PLASMATIQUE ?

DONNÉES DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES ET DES MÉTA-ANALYSES.

Il s'agit d'une question débattue depuis plusieurs décennies. Plusieurs études rétrospectives non-randomisées et plusieurs méta-analyses ont tenté de répondre à cette question. Certaines études ont suggéré une moindre incidence de développement d'inhibiteur avec les dérivés plasmatiques (5) alors que d'autres, telles que les études CANAL et RODIN, n'ont pas démontré de différence (6,7). De même plusieurs méta-analyses ont tantôt démontré une différence tantôt pas (8,9). Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer ces résultats discordants: taille des populations étudiées, hétérogénéité génétique, modalités de traitement des patients étudiés très variables, fréquence du dépistage des inhibiteurs, sensibilité des techniques de dosage, ...

Etude SIPPET – étude prospective et randomisée

Cette étude ambitieuse et unique a évalué si l'origine plasmatique ou recombinante du FVIII influence le risque de développement d'anticorps inhibiteurs chez les hémophiles A sévères non traités (PUPs) ou traités de façon minimale avant inclusion (10). SIPPET est une étude internationale, multicentrique, prospective, contrôlée, et surtout randomisée qui visait à tester l'hypothèse que des concentrés de FVIII issus du plasma sont moins immunogènes que des concentrés recombinants. L'étude a en effet comparé deux catégories de produits et non pas deux produits spécifiques appartenant à ces classes. SIPPET a en effet supposé que tous les concentrés de FVIII sont également efficaces et largement équivalents en ce qui concerne leur capacité de contrôler les saignements.

L'étude SIPPET a été menée entre janvier 2010 et décembre 2014, a impliqué 42 sites dans 14 pays sur 5 continents, et a inclus 251 enfants âgés < 6 ans avec l'hémophilie sévère A. Après randomisation, 125 patients ont reçu du FVIII plasmatique et 126 du FVIII recombinant. 76 patients ont développé un inhibiteur, dont 50 étaient des titres élevés. L'incidence des inhibiteurs cumulatifs était de 35,4% (intervalle de confiance de 95% : 28,9-41,9%). 90% des inhibiteurs se sont développés endéans les 20 premiers jours d'exposition, tant pour tous les inhibiteurs que pour les inhibiteurs de haut-titre. Les facteurs de confusion étaient également répartis entre les deux classes de produit. Il y avait 29 inhibiteurs (20 titres élevés) dans le groupe traité avec la classe de FVIII plasmatique

et 47 (30 titres élevés) chez ceux traités avec du FVIII recombinant. L'incidence cumulée de développement d'un inhibiteur était de 26,7% (IC 95 % : 18,3-35,1%) pour le FVIII plasmatique et de 44,5% (IC 95 % : 34,7-54,3%) pour le FVIII recombinant. Pour les inhibiteurs de titres élevés, l'incidence cumulée était de 18,5% (IC 95 % : 12,1-26,9%) pour les FVIII plasmatiques et de 28,4% (IC 95 % : 19,6-37,2%) pour les FVIII recombinants.

L'essai SIPPET fournit une preuve assez forte que, chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, le recours au FVIII recombinant augmente le risque de développer des inhibiteurs de haut-titre par rapport à du FVIII plasmatique. Le nombre requis pour nuire, calculé à partir de ces données, était de 10. En d'autres termes, pour 10 patients qui sont traités avec du FVIII recombinant par opposition à du FVIII plasmatique, un patient de plus développera un inhibiteur de haut-titre.

L'étude FranceCoag

En France, les pouvoirs publics ont mis en place dès 1994 un dispositif de pharmaco-surveillance spécifique concernant les produits destinés au traitement de l'hémophilie. Ce dispositif, actuellement dénommé "FranceCoag", entièrement financé par l'état, est coordonné depuis janvier 2017 par l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille dans le cadre de la filière des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO).

En septembre 2017, près de 10 500 patients dont 6300 hémophiles A ont été inclus dans ce dispositif. Après la publication d'un premier article en 2014, un groupe de chercheurs et de cliniciens participant à FranceCoag a poursuivi l'analyse des données collectées dans la cohorte d'enfants atteints d'hémophilie A sévère. L'objectif était de compléter la première étude en prenant en compte un plus grand nombre de patients, un suivi plus long, mais aussi et surtout d'étudier les incidences d'inhibiteurs chez les enfants traités par un FVIII plasmatique (11).

Au moment où les données ont été extraites (décembre 2016), 649 enfants issus de 35 centres de traitement avaient été inclus dans la cohorte PUPs (Previously Untreated Patients – patients non antérieurement traités) FranceCoag. Cette cohorte, dédiée notamment à l'analyse des facteurs de risque d'inhibiteur, est constituée d'enfants atteints d'hémophilie A avec un taux de FVIII inférieur à 2% inclus dès leurs premières injections de FVIII (PUPs). Après exclusion de divers groupes de patients non pertinents pour cette étude (patients atteints d'HA modérée ou traités par des FVIII qui ne sont plus commercialisés et/ ou qui sont utilisés par trop peu de patients pour pouvoir être étudiés), 395 garçons traités entre 2001 et 2016 ont été pris en compte : 131 traités par Advate®, 137 traités par Kogenate Bayer® (ou Helixate® Nexgen®) et 127 traités par un concentré unique de FVIII plasmatique, le Factane®. Un inhibiteur (validé par un comité ad hoc) a été diagnostiqué chez 121 enfants. Dans 70 cas, il s'agissait d'un inhibiteur de concentration élevée (supérieure ou égale à 5 unités Bethesda). L'incidence cumulée de ces inhibiteurs après 75 journées d'injections a été estimée à 12,7 % dans le groupe Factane®, 20,4% dans le groupe Advate® et 31,6% dans le groupe Kogenate Bayer®. Après prise en compte des autres facteurs de risque d'inhibiteur enregistrés (anomalie du gène FVIII responsable de l'hémophilie, antécédents familiaux d'inhibiteur, épisodes de traitements intensifs, instauration d'une prophylaxie, etc.), le risque d'inhibiteur a été estimé environ 50% plus élevé chez les enfants traités par Advate® que chez ceux traités par Factane®. Cette différence était stable pour les différents types d'inhibiteurs considérés, mais statistiquement non significative compte tenu des effectifs des groupes comparés. Par ailleurs, quel que soit le type d'analyse réalisée, le risque d'inhibiteur a été estimé 2 à 3 fois plus élevé chez les enfants traités par Kogenate Bayer® que chez ceux traités par Factane®. Cette différence était stable et significative pour les différents types d'inhibiteurs considérés.

QUELLE PLACE POUR LE FVIII À L'HEURE DES THÉRAPIES DITES DISRUPTIVES

Le traitement de l'hémophilie est actuellement révolutionné par des thérapies non-substitutives également qualifiées de « disruptives » (12-14). Il s'agit d'un anticorps bispécifique qui mime l'action du FVIIIa en se liant au facteurs X et IXa (Emicizumab - Hemlibra®) (15) ou de stratégies qui rebalancent la coaquiation sanguine en inhibant la production hépatique de l'antithrombine (Fitusiran) (16) ou en inhibant l'action du TFPI (17,18). En inhibant ces deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation, ces deux approches corrigent ou du moins améliorent le phénotype hémorragique des patients hémophiles. Ces diverses approches présentent des avantages multiples : administration sous-cutanée, effet prolongé, efficacité chez les patients présentant un inhibiteur compte tenu de leur mode d'action indépendant de la substitution en FVIII, absence d'immunogénicité du moins en termes de risque de développement d'anticorps anti-FVIII.

Ces approches thérapeutiques, notamment l'anticorps bispécifique qui mime l'action du FVIII, offrent une alternative de choix pour les patients présentant un inhibiteur persistant, n'ayant pas répondu à l'éradication par tolérance immune. Ces patients, malgré la présence persistante d'un inhibiteur, peuvent être traités par cet anticorps avec des bénéfices clairement établis par rapport aux agents de bypass classiques (facteur VII activé recombinant, NovoSeven® et complexe prothrombinique activé – FEIBA®).

Le développement et la validation de ces nouvelles approches thérapeutiques pourraient modifier la prise en charge des patients qui développent un inhibiteur : évitement de la tolérance immune ou modification des modalités de tolérance immune. De même ces nouvelles approches thérapeutiques pourraient fondamentalement modifier l'initiation du traitement des jeunes hémophiles : instauration d'un traitement très précoce par voie souscutanée en évitant les injections intraveineuses et les contraintes qui y sont associées.

Ces développements animent actuellement un débat concernant l'importance dans l'avenir du FVIII pour le traitement de l'hémophilie A. Quelle sera la place du FVIII ? Quelles seront ses modalités d'utilisation ? Quelle sera l'importance d'être tolérant au FVIII ou de développer une tolérance au FVIII alors que de nouvelles approches thérapeutiques permettent de traiter l'hémophilie par voie sous-cutanée sans recours au FVIII et en présence d'anticorps anti-FVIII ?

Divers scénarios peuvent être envisagés dont l'initiation précoce d'un traitement par Emicizumab (Hemlibra®) chez un jeune enfant hémophile sévère jamais traité pour éviter la contrainte et les difficultés du traitement intraveineux et éviter le risque de développement d'un inhibiteur. Il est toutefois peu probable que dans l'avenir un patient hémophile A sévère puisse être traité exclusivement par cet anticorps bi-spécifique sans jamais nécessiter de FVIII.

Se posera alors le choix optimal de FVIII. A la lumière des études récentes, on peut spéculer que dans l'avenir un FVIII plasmatique moins immunogène pourrait être le partenaire approprié des traitements innovants non-basés sur le FVIII.

LE FACTANE®, UN FVIII PLASMATIQUE PAS COMME LES AUTRES

Le Factane® est un facteur VIII d'origine plasmatique. L'originalité de ce concentré tient à son processus de purification dont la dernière étape est une double nanofiltration 15-35 nm (19,20). La nanofiltration est hautement efficace pour éliminer les agents infectieux tout en préservant l'intégrité structurelle et fonctionnelle du FVIII. Malgré cette étape de nanofiltration, le Factane® contient des molécules de facteur von Willebrand (FvW). Plus ou moins 20 unités de facteur von Willebrand (FvW) sont en effet présentes pour 100 unités de FVIII. Les molécules de facteur von Willebrand dans le Factane® présentent une structure multimérique intacte. La quantité de FvW présente dans le Factane® est suffisante pour faire en sorte que chaque molécule de FVIII soit liée à une molécule de FvW.

L'efficacité hémostatique et la bonne tolérance du Factane® ont été largement étudiées et démontrées dans de multiples études incluant des patients antérieurement traités (PTPs) ou des enfants jamais traités (PUPs). L'efficacité hémostatique a été prouvée lors de traitements, administrés à la demande, prophylactiques ou lors de gestes invasifs/chirurgicaux.

La faible immunogénicité du Factane® a été étudiée auprès de 104 PUPs dans le cadre d'une étude rétrospective incluant 104 PUPs traités par Factane® entre 1988 et 2001 dans 22 centres français participants. L'incidence cumulée d'inhibiteur à 50 jours d'exposition était de 16,7% (95Cl% 8,9-24,5%) dont 7,2 % (95Cl% 1,6-12,7%) des patients présentaient un titre élevé (high responders). A ces données, s'ajoutent les résultats de 3 études internationales (5,10,11) résumées dans le tableau 1.

Outre sa faible immunogénicité, le Factane® a également été utilisé avec succès pour induire la tolérance dans le cadre de tolérance immune tels qu'en attestent les résultats d'une étude ayant démontré 90 % de succès complet à l'occasion de 12 tolérances immunes.

Tableau 1. Immunogénicité du Factane parmi des patients jamais traités (PUPs) : Résumé des principals études

Blood 2006	Goudemand et al; Multivariate analysis to compare 62 patients treated with same brand of pFVIII and 86 patients treated with full-length recombinant pFVIII = Factane®	RR de développement d'INH suite au traitement par FVIII-rec versus FVIII plasmatique - 2.4 (tous les INH > 0.6BU), IC 32.3 vs 10.3 - 2.6 (INH titre élevé), IC 15.0 vs 5.2
N Engl J Med 2016	The SIPPET study reported that "recombinant factor VIII was associated with an 87% higher incidence than plasmaderived [VWF containing-] factor VIII" N=251 patients 43 patients treated with Factane®	(HR, 1.87; 95% CI, 1.17 to 2.96) Incidence cumulée de développement d'INH FVIII plasmatique: 26.8% (95% IC, 18.4 to 35.2) FVIII recombinant: 44.5% (95% IC, 34.7 to 54.3) Incidence cumulée d'INH de titre élevé FVIII plasmatique : 18.6% (95% IC, 11.2 to 26.0) FVIII recombinant : 28.4% (95% IC, 19.6 to 37.2)
Haematologica 2017	FranceCoag data	L'incidence d'INH à titre élevé significativement associée au type de concentré de FVIII (P=0.005): Incidence cumulée à 75 jours d'exposition • 12.7% - Factane, • 20.4% - Advate, • 31.6% - Kogenate n = 395 patients jamais traités (PUPs)

Ces diverses propriétés d'efficacité, de faible immunogénicité, de potentiel de tolérisation élevé auxquelles s'ajoute une sécurité infectieuse maximalisée par un processus de nanofiltration positionnent le Factane® comme un FVIII plasmatique de choix.

CHEZ QUELS PATIENTS PRIVILÉGIER LE FACTANE® ?

Le spécialiste de l'hémophilie a désormais l'embarras du choix compte tenu du nombre de concentrés de FVIII différents disponibles (près d'une dizaine en Belgique actuellement). En dehors du Factane®, il existe d'autres FVIII d'origine plasmatique commercialisés. En ce qui concerne les concentrés de FVIII recombinants, aux nombreux concentrés dits standards de pureté croissante ou produits par des lignées de cellules humaines, sont venus se rajouter des concentrés à demi-vie prolongée utilisant des technologies variées (Pégylation, fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines).

Il est important de souligner que pour les concentrés de FVIII à demi-vie prolongée, leur immunogénicité chez les PUPs n'est pas encore déterminée. Les études en cours n'ont pas encore livré leurs résultats. Ces données sont attendues avec impatience.

Pour les concentrés de FVIII dits standards, dont certains sont utilisés depuis de nombreuses années, il faut admettre que les données concernant le risque d'inhibiteur chez les PUPs sont quantitativement et qualitativement très variables d'une molécule à l'autre et pas systématiquement décrites en détails dans des publications internationales. Certaines données semblent plaider en faveur d'une moindre immunogénicité d'un FVIII recombinant produit par des cellules humaines mais les résultats définitifs des études sont attendus (21).

Tenant compte de ces données et des incertitudes ainsi que des résultats des études SIPPET et FranceCoag, il semble légitime de recommander de débuter le traitement de substitution chez les PUPs par un facteur FVIII tel que le Factane® (22). Les deux arguments sont la moindre immunogénicité et le risque infectieux minimalisé. Après 50 à 100 jours d'exposition, il semble légitime de réaliser un switch vers un produit recombinant. Cette attitude est préconisée par de nombreux thérapeutes de l'hémophilie mais les résultats de cette approche n'ont jusqu'à ce jour pas fait l'objet de publications internationales ni de validation rigoureuse. Pour le long terme et au-delà de la période à risque de développement d'inhibiteur, on ne peut négliger les propriétés attractives des concentrés de FVIII recombinant dont le faible volume final à injecter et le prolongement de la demi-vie pour les molécules les plus récentes.

Pour les patients qui développent un inhibiteur et qui sont candidats à une tolérance immune, le Factane® se positionne également comme un agent de choix, qu'il s'agisse d'une première tentative ou d'un traitement de sauvetage.

Pour les patients qui ont été rendus tolérants par du Factane®, il semblerait logique de maintenir une prophylaxie de relais par le Factane® de façon prolongée.

Pour les patients qui présentent une hémophilie A mineure, peu traités, porteurs d'une mutation majorant le risque d'inhibiteur, le Factane® se positionne également comme un agent de choix, même si cette recommandation n'est pas basée sur des études mais sur une extrapolation des données issues des PUPs présentant une hémophilie A sévère.

OUE COMMUNIOUER AUX PATIENTS ?

L'immunogénicité respective des concentrés de FVIII doit être ouvertement discutée avec les familles des patients hémophiles. Certes, les concentrés de FVIII recombinants se sont imposés comme les produits de référence au cours des deux dernières décennies. Toutefois, les données récentes issues des études SIPPET et FranceCoag ne peuvent être passées sous silence ou ignorées. Personnellement, je recommanderais de mettre en avant les aspects suivants lors d'une discussion ouverte:

Les risques et les conséquences de développement d'un INH doivent être explicitement discutés en tenant compte qu'il s'agit de concepts difficiles et complexes.

La sécurité infectieuse des concentrés plasmatiques a fait des progrès majeurs de telle sorte que les produits actuellement disponibles sont en théorie dénués de tout risque infectieux.

Il existe un risque théorique de transmission d'agents infectieux émergents ou non encore connus mais ce risque est très faible sinon inexistant, surtout si l'on considère des dérivés tels que le Factane® soumis à une double nanofiltration.

La moindre immunogénicité des dérivés de FVIII plasmatiques démontrée dans les études SIPPET et FranceCoag doit être discutée.

Il est important de bien expliquer que quels que soient le choix et la décision, tout traitement de substitution est associé à un risque de développement d'inhibiteur. Pour certains patients hémophiles, le développement d'un inhibiteur semble être une fatalité, inévitable, indépendante ou insensible aux mesures préventives mises en œuvre. Le développement d'un inhibiteur est un processus très complexe, largement incompris et qui fait intervenir de multiples variables, dont une est le type de FVIII administré. Il ne serait pas scientifiquement valide de prétendre que le développement d'un inhibiteur est directement lié à un type de concentré. Toutefois, les données récentes démontrent toutefois clairement que le risque de développement d'inhibiteur est influencé par l'origine plasmatique ou recombinante.

Au-delà de la discussion entre concentrés de FVIII dérivés du plasma ou synthétiques, il est important d'expliquer que tant dans la classe des concentrés de FVIII plasmatique que celle des concentrés de FVIII recombinant, tous les produits ne sont pas comparables. Chaque produit se caractérise par des propriétés spécifiques et une expérience différente qui doit avoir été évaluée à la lumière des résultats rapportés dans des publications internationales.

Finalement, il est important de bien sensibiliser les parents aux incertitudes actuelles, à l'évolution rapide des connaissances de telle sorte que des recommandations faites aujourd'hui pourraient devenir caduques dans un proche avenir. En effet, la communauté de l'hémophilie attend avec impatience les données d'immunogénicité des concentrés de FVIII à longue demi-vie et les données définitives et consolidées de certains variants.

CONCLUSIONS

Alors que le développement des concentrés recombinants de FVIII a révolutionné le traitement de l'hémophilie, alors que des thérapies non-substitutives offrent des perspectives thérapeutiques insoupçonnées, alors que des dizaines de patients ont été guéris de l'hémophilie par thérapie génique, on pourrait mettre en doute la réelle place et pertinence du FVIII plasmatique.

Toutefois, la problématique majeure que représente le développement d'inhibiteur, la moindre immunogénicité du FVIII plasmatique, la perspective que, malgré les succès, les nouveaux traitements ne pourront totalement être implémentés comme des monothérapies de l'hémophilie sans aucun recours au FVIII, toutes ces données ou spéculations permettent de prédire que le FVIII plasmatique et le Factane® en particulier conserveront une place importante dans l'arsenal thérapeutique.

Il n'est pas exclu que l'armement thérapeutique de l'hémophilie de demain concilie et fasse cohabiter un FVIII plasmatique d'un passé pas totalement révolu et des nouvelles thérapies révolutionnaires qui n'ont pas révélé toutes leurs forces ni leurs éventuelles faiblesses.

Conflits d'intérêt

Le Professeur Cedric HERMANS a reçu des honoraires au titre de consultant, d'expert ou d'orateur pour les Sociétés CAF-DCF, LFB, Shire, Bayer, OctaPharma, CSL Behring, Roche, Pfizer, Novo Nordisk, Kedrion, Roche, Biomarin.

Disclaimer

Cedric Hermans est membre du Medical Board de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie et Editeur en Chef du Journal Haemophilia. Le contenu de cet article reflète ses propres opinions et n'engage pas ces deux organisations.

RÉFÉRENCES

- Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016; 388(10040):187-197.
- Raso S, Hermans C. Recombinant factor VIII: past, present and future of treatment of hemophilia A. Drugs Today (Barc). 2018; 54(4):269-281.
- Kevane B, O'Connell N. The current and future role of plasma-derived clotting factor concentrate in the treatment of haemophilia A. Transfus Apher Sci. 2018.
- 4. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a. Thromb Res. 2018; 168:20-27.
- Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood. 2006; 107(1):46-51.
- Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood. 2007; 109(11):4693-4697.
- Gouw SC, Van Der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeyssens-Donadel S et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med. 2013; 368(3):231-239.
- Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010; 8(6):1256-1265.
- Franchini M, Santoro C, Coppola A. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. Thromb Haemost. 2016; 116(1):201-203.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 2016; 374(21):2054-2064.
- Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A et al. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. Haematologica. 2018; 103(1):179-189.

- 12. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. Blood Transfus. 2018;1-5.
- 13. Makris M, Hermans C. A golden age for Haemophilia treatment? Haemophilia. 2018; 24(2):175-176.
- 14. Mahlangu J, Cerquiera M, Srivastava A. Emerging therapies for haemophilia Global perspective. Haemophilia. 2018; 24 Suppl 6:15-21.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017; 377(9):809-818.
- Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. N Engl J Med. 2017; 377(9):819-828.
- Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, Sun P, Pittman DD, Murphy JE et al. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. J Thromb Haemost. 2018.
- Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. Drugs. 2018; 78(9):881-890.
- 19. Samor B, Michalski C, Brandin MP, Andre MH, Chtourou S, Tellier Z. A qualitative and quantitative analysis of von Willebrand factor contained in a very high-purity plasma-derived FVIII concentrate. Vox Sang. 2012; 103(1):35-41.
- Chtourou S, Porte P, Nogre M, Bihoreau N, Cheesman E, Samor B et al. A solvent/detergent-treated and 15-nm filtered factor VIII: a new safety standard for plasma-derived coagulation factor concentrates. Vox Sang. 2007; 92(4):327-337.
- 21. Liesner RJ, Abashidze M, Aleinikova O, Altisent C, Belletrutti MJ, Borel-Derlon A *et al.* Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq((R)) (human-cl rhF-VIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A-Interim results from the NuProtect Study. Haemophilia. 2018; 24(2):211-220.
- 22. Lebreton A, Castet S, Falaise C, Rugeri L, Schved JF, Wibaut B. After the SIPPET study: Position paper of the CoMETH, the French society of haemophilia. Haemophilia. 2018; 24(2):e55-e57.

CORRESPONDANCE

Pr. CEDRIC HERMANS MD, PHD, FRCP (LON, EDIN)

Unité d'Hémostase - Centre d'Hémophilie Cliniques universitaires Saint-Luc Université catholique de Louvain Avenue Hippocrate, 10 B-1200 Bruxelles

Le guselkumab, inhibiteur de l'interleukine 23, efficace dans le traitement du psoriasis

Caroline Colmant, Pierre-Dominique Ghislain (1)

Guselkumab, an effective interleukin-23 inhibitor in the treatment of psoriasis

Guselkumab is a selective interleukin-23 inhibitor that has been marketed and reimbursed since a few months in Belgium. We conducted a literature review in order to assess the efficacy and safety of guselkumab.

KEY WORDS

Guselkumab, interleukin 23, psoriasis, biotherapy

What is already known about the topic?

Guselkumab is a selective interleukin (IL)-23 inhibitor that has been marketed and reimbursed since a few months in Belgium. IL-23 plays a role in the Th17 pathway, which is of key importance in the pathophysiology of psoriasis.

What does this article bring up for us?

This article offers a literature review on the efficacy and safety of guselkumab. Le guselkumab est un inhibiteur sélectif de l'interleukine (IL) 23, commercialisé et remboursé en Belgique depuis peu. Nous avons réalisé une revue de littérature afin d'éclaircir son efficacité et sa sécurité.

Que savons-nous à ce propos?

Commercialisé et remboursé en Belgique depuis peu, le guselkumab est un inhibiteur sélectif de l'interleukine 23, agissant sur la voie TH17. La voie TH17 est un élément clé de la physiopathologie du psoriasis cutané.

Que nous apporte cet article?

Une revue de la littérature concernant l'efficacité et la sécurité du guselkumab.

INTRODUCTION

De nombreuses biothérapies ont été mises sur le marché ces dernières années, chacune ayant sa spécificité, et toutes ont une place à part entière dans la prise en charge des patients atteints de psoriasis.

Dans les lésions cutanées de psoriasis, les cellules dendritiques activées libèrent des interleukines (IL) 12 et 23, qui orientent la différentiation des lymphocytes T vers les voies TH1, TH17 et TH22. Les IL-12 et IL-23 modulent, respectivement, les voies Th1 et TH17. La voie TH17 semble d'une importance clé dans le développement des lésions de psoriasis. Le rôle central de l'IL-23 semble d'ailleurs se confirmer par la présence d'un lien entre trois gènes impliqués dans la production d'IL-23 (*IL23A*, *IL23R* et *IL12B*) et la susceptibilité individuelle à présenter des lésions de psoriasis (1).

La régulation de l'expression de l'IL-17 et de la voie TH17 semble suffisante pour contrôler la plupart des manifestations cliniques du psoriasis cutané (2).

ANTICORPS AGISSANT SUR LA VOIETH17

Le premier anticorps commercialisé agissant sur l'IL-23 était l'ustekinumab. Il s'agit d'un anti-IL-12 et 23. On sait maintenant que la majeure partie de son effet bénéfique dans le psoriasis vient de l'inhibition de l'IL-23. Dans les études de phase III, l'objectif primaire était l'atteinte d'une amélioration de 75% du Psoriasis Area and Severity Index (PASI) de départ (PASI 75), ce qui était le cas chez 67 à 76 % des patients, selon la dose reçue (3,4).

Le secukinumab, l'ixekizumab et le brodalumab sont des anti-IL-17 qui bloquent donc la voie TH17 en aval de l'IL-23. Le guselkumab est un anticorps humanisé qui inhibe spécifiquement le récepteur à l'IL-23, sans aucune affinité pour le récepteur à l'IL-12. Il est commercialisé et remboursé en Belgique depuis juillet 2018. Les études de phase III VOYAGE 1 et 2 (5,6) ont prouvé son intérêt clinique, avec comme objectif primaire une réduction de 90% du PASI de départ (PASI 90). Ces études randomisées en double-aveugle comportaient deux phases : une phase de 16 semaines évaluant l'efficacité du guselkumab contre placebo, ainsi qu'une phase de 48 semaines comparant le guselkumab à l'adalimumab (anticorps humanisé anti-TNFα). Dans VOYAGE 1, le PASI 90 était atteint à la semaine 16, dans le bras contre placebo, par 73% des patients recevant du guselkumab. À la semaine 48, 76% des patients recevant du guselkumab ont atteint le PASI 90 dans le bras contre adalimumab (en comparaison, 46% des patients sous adalimumab atteignaient le PASI 90). Dans VOYAGE 2, les résultats étaient similaires, avec un PASI 90 pour 70% des patients sous guselkumab à la semaine 16 dans le bras contre placebo, et pour 71% des patients sous guselkumab à la semaine 48 dans le bras contre adalimumab.

Le guselkumab semble donc avoir une efficacité supérieure au placebo et à l'adalimumab dans le traitement du psoriasis cutané, et cette efficacité semble se maintenir dans le temps. De plus, la tolérance est excellente, avec des effets secondaires comparables entre les groupes placebo, adalimumab et guselkumab.

VOYAGE 1 et 2 montrent également que la vitesse d'action du guselkumab est comparable à celle de l'adalimumab; seule une petite moitié des patients qui auront une réponse de PASI 90 l'ont déjà atteinte à la semaine 8. L'efficacité maximale du traitement est observée à la semaine 16.

La poursuite de VOYAGE 1 jusqu'à la semaine 100, soit deux ans de traitement, montre que l'efficacité du guselkumab se maintient : à la semaine 100, 82,1% des patients avaient un PASI 90 (7).

LE GUSELKUMAB EN PRATIQUE

En pratique, l'administration du guselkumab suit la posologie suivante: les injections sous-cutanées de 100 mg sont réalisées aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines. Une première évaluation de l'efficacité est réalisée à la semaine 16, avec un arrêt du traitement en cas d'inefficacité. En Belgique, le remboursement du guselkumab est accordé selon les mêmes critères que la plupart des traitement biologiques du psoriasis cutané, résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Conditions de remboursement du guselkumab en Belgique

- > 18 ans
- Un psoriasis en plaque cutané modéré à sévère:
 - une surface corporelle atteinte de plus de 10% ou
 - un PASI de plus de 10,
- Un traitement préalable adéquat comprenant au moins, sauf si contre-indication,
 - une PUVA-thérapie adéquate,
 - du méthotrexate à une dose minimale de 15 mg par semaine pendant au moins trois mois et de la ciclosporine à une dose minimale de 2,5 mg/kg pendant au moins 2 mois,
- L'absence de tuberculose évolutive (évaluée par une radiographie pulmonaire et un test de Mantoux simultanément négatifs), ou traitement adéquat d'une tuberculose latente ou évolutive (introduction de la biothérapie au moins 4 semaines après le début du traitement).

INDICATIONS PARTICULIÈRES

LE PSORIASIS PALMOPLANTAIRE, LE PSORIASIS DU CUIR CHEVELU ET LE PSORIASIS UNGUÉAL.

Les études VOYAGE 1 et 2 montrent que, comparé à l'adalimumab, le guselkumab a une efficacité plus importante sur le psoriasis palmo-plantaire et le psoriasis du cuir chevelu. L'efficacité sur le psoriasis unguéal était significative, mais dans des proportions comparables à l'efficacité du l'adalimumab (8).

L'ARTHRITE PSORIASIQUE

Peu de données sont disponibles à l'heure actuelle concernant l'efficacité du guselkumab dans l'arthrite psoriasique. Une étude de phase 2a montre cependant une efficacité significative (9). D'autres études devront être réalisées pour confirmer ces résultats encourageants.

COMMENT CHOISIR ENTRE UN ANTI IL12/23, UN ANTI-IL17 ET UN ANTI-IL23 ?

Il est difficile de comparer les études de phase III explorant l'efficacité de l'ustekinumab avec VOYAGE 1 et 2 puisque les objectifs primaires étaient différents, mais il semble que le guselkumab soit plus efficace; il est même évoqué, même si c'est controversé, que l'inhibition de l'IL12 aurait plutôt un effet délétère sur le contrôle du psoriasis (10).

Quant aux inhibiteurs de l'IL17, leur efficacité semble comparable au guselkumab. Dès lors, comment choisir entre un anti-IL17 et un anti-IL23, alors que ces biothérapies ont une efficacité similaire ?

Le premier avantage des anti-IL23 est la fréquence moindre des injections. Le guselkumab ne nécessite qu'une injection toutes les 8 semaines, alors que les anti-IL-17 nécessitent des injections toutes les 2 à 4 semaines. Le second avantage est le moindre risque d'effets secondaires : en effet, ils ne provoquent pas, contrairement aux anti-IL-17, d'augmentation de la susceptibilité aux candidoses cutanéo-muqueuses, ni d'accroissement du risque d'exacerbation des maladies inflammatoires du tube digestif. D'un autre côté, chez les patients nécessitant une réponse rapide, on préférera les anti-IL17, pour lesquels le délai de réponse est moindre (11).

CONCLUSION

Le guselkumab est un anti-IL23 ayant démontré son efficacité dans le psoriasis cutané en plaques, le psoriasis palmo-plantaire, le psoriasis du cuir chevelu et le psoriasis des ongles. Les résultats disponibles sont prometteurs en ce qui concerne l'arthrite psoriasique. La tolérance est excellente. Il s'agit donc d'un agent clé pour le traitement des patients souffrant de psoriasis.

AU FINAL, NOTRE AVIS

Le guselkumab est utile chez les patients souffrant de psoriasis cutané modéré à sévère, et semble donner d'excellents résultats. Il est administré par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Il pourrait également être utile chez nos patients souffrant de psoriasis palmo-plantaire ou d'arthrite psoriasique associée.

C. Colmant, P.-D. Ghislain

RÉFÉRENCES

- Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Gldgar D, et al; for the Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 an NK-kappaB pathways. Nat Genet. 2009;41:199-204.
- Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis, J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(4):1032-40.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008; 371, 1666-74.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008; 371, 1675-84.
- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placeboand active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol.. 2017;76(3):405-417

- Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol.. 2017;76(3):418-431
- Griffiths CE, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, et al. Long-term efficacy of guselkumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 VOYAGE 1 trial through two years. J Drugs Dermatol. 2018; 17(8): 826-832.
- 8. Foley, P., Gordon, K., Griffiths, C. E. M., Wasfi, Y., Randazzo, B., Song, M., et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions. JAMA Dermatology. 2018;154(6): 676-683.
- Deodhar, A., Gottlieb, A. B., Boehncke, W.-H., Dong, B., Wang, Y., Zhuang, Y., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet. 2018; 391(10136): 2213– 2224.
- Kulig P, Musiol S, Freiberger S, et al. IL12 protects from psoriasiform skin inflammation. Nat Commun. 2016; 7: 13466.
- 11. Amin M, Lee EB, Wu JJ. How to choose between IL-17 inhibitors and IL-23 inhibitors for psoriasis. J Dermatol Treat.. 2018;8:1-6.

AFFILIATIONS

(1) Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Dermatologie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. CAROLINE COLMANT

Cliniques universitaires Saint-Luc Service de dermatologie Avenue Hippocrate, 10 1200 Bruxelles caroline.colmant@uclouvain.be

Louvain Med 2018; 137 (8): 445-464

ECHOS DU GRAPA

(Groupe de Réflexion consacré A la Prévention de l'Athérothrombose) 9^{ème} SYMPOSIUM DU GRAPA (3 MARS 2018)

« ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE »

Ces échos du GRAPA constituent un résumé des contributions au 9ème symposium du GRAPA, avec comme fil rouge l'adhérence thérapeutique dans la prévention des maladies cardiovasculaires, principalement dans les domaines de la lipidologie, de la diabétologie et de la rythmologie. Les contributions abordent également des sujets connexes, tels que l'inertie thérapeutique, l'éducation thérapeutique, l' « empowerment » et l'impact des effets secondaires des traitements et des polémiques médiatiques sur l'initiation et la poursuite des médications à visée cardiovasculaire. On y trouvera enfin un plaidoyer pour le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires en prévention de la fibrillation auriculaire, fondé sur la littérature médicale récente.

Alexandre Persu, Olivier S. Descamps¹, Michel P. Hermans², Christophe Scavée³

MOTS-CLÉS ▶

Adhérence thérapeutique, traitement hypolipémiant, traitement antidiabétique, traitement anticoagulant, NOACS, statines, effets secondaires, médias.

News from the GRAPA (task force for the prevention of atherothrombosis)

9th GRAPA symposium (3rd March 2018)

"Treatment adherence in cardiovascular prevention"

The news from the GRAPA provide a summary of the presentations made at the 9th GRAPA symposium, with a focus on treatment adherence in the prevention of cardiovascular diseases, mainly in the areas of lipidology, diabetology, and rhythmology. The presentations also addressed related topics, such as therapeutic inertia, therapeutic education, empowerment, and the impact of treatment-related adverse events and media controversies on the initiation and continuation of cardiovascular medications. Finally, arguments for the control of cardiovascular risk factors in the prevention of atrial fibrillation, based on recent medical literature, are also presented.

KEY WORDS

Treatment adherence, lipid-lowering therapy, diabetes therapy, anticoagulant therapy, NOACs, statins, adverse events, media

SOMMAIRE

Introduction

Alexandre Persu

Adhérence thérapeutique Le point de vue du lipidologue

Olivier S. Descamps

Adhérence thérapeutique

Le point de vue du diabétologue

Michel P. Hermans

Contrôle des facteurs de risque

Adhérence thérapeutique et arythmies

Christophe Scavée

CORRESPONDANCE

Pr. Alexandre Persu alexandre.persu@uclouvain.be Cliniques universitaires Saint-Luc Service de Cardiologie Avenue Hippocrate 10 B-1200 Bruxelles

AFFILIATIONS

- Dr. Olivier S. Descamps olivierdescamps@hotmail.com Centres Hospitaliers Jolimont Département de Médecine Interne 7100 Haine Saint-Paul Cliniques universitaires Saint-Luc Service de Cardiologie 1200 Bruxelles
- Pr. Michel P. Hermans MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert(SocSc) Cliniques universitaires Saint-Luc Endocrinologie et nutrition B-1200 – Bruxelles
- Pr. Christophe Scavée
 Responsable de l'Unité de Rythmologie
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 B-1200 Bruxelles

INTRODUCTION

Alexandre Persu

Nous disposons de nombreux médicaments efficaces et (généralement) bien tolérés pour la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. En 2018, l'intervention la plus « rentable » pour diminuer encore l'incidence des maladies cardiovasculaires serait sans doute d'améliorer l'adhérence des patients aux thérapeutiques existantes. Mais voilà, nous y sommes peu formés, les outils de dépistage en routine sont indisponibles ou méconnus et l'adhérence thérapeutique est influencée par des facteurs difficiles à appréhender et plus encore à quantifier pour les praticiens organicistes que nous sommes: motivation insuffisante, vécus difficiles, croyances individuelles et représentations collectives... Sans parler de cette inertie thérapeutique dont le manque d'adhérence n'est parfois que le reflet en miroir, et dont le dépistage suppose une remise en question de nos propres attitudes et convictions.

Le problème de l'adhérence thérapeutique touche aussi à des questions éthiques délicates : en cas d'évaluation de l'adhérence, le patient devrait être informé...mais ceci pourrait modifier son comportement et donc rendre l'évaluation inutile ; qu'en est-il de la confidentialité des informations ainsi obtenues ?; un patient pourrait-il demain se voir refuser la couverture de certains soins en raison d'une adhérence thérapeutique médiocre ? Etc...

Et surtout comment améliorer l'adhérence thérapeutique, en particulier lorsque le patient affirme contre toute évidence prendre consciencieusement son traitement ?

Lors du dernier symposium du GRAPA, ces points ont été abordés par quatre intervenants, avec leur sensibilité et les spécificités propres à leur discipline : lipidologie, diabétologie, rythmologie et hypertension artérielle.

Ces échos du GRAPA comprennent un compte rendu des trois premiers exposés. On y trouvera bien plus que la problématique de l'adhérence, par exemple une réflexion originale sur la polémique contre les statines et les moyens d'y remédier ou encore une synthèse des données nouvelles sur l'importance de la correction des facteurs de risque cardiovasculaires dans la prévention de la fibrillation auriculaire.

Pour des raisons de place, la réflexion sur l'adhérence thérapeutique dans l'hypertension artérielle et singulièrement résistante n'est pas reprise dans ce compte-rendu. Le lecteur intéressé pourra toutefois se référer à deux publications récentes, elles-mêmes pourvues d'une ample bibliographie (1,2).

Nous espérons que ce symposium et les articles qui lui font suite auront contribué à sensibiliser le corps médical à la prise en compte de la dimension de l'adhérence dans les différentes facettes de la prévention et du traitement des maladies cardiovasculaires, et plus généralement des maladies chroniques.

RÉFÉRENCES

- Berra E, Azizi M, Capron A, Høieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, Staessen JA, Wallemacq P, Persu A. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. Hypertension. 2016;68:297-306.
- Petit G, Berra E, Georges CMG, Capron A, Huang QF, Lopez-Sublet M, Rabbia F, Staessen JA, Wallemacq P, de Timary P, Persu A. Impact of psychological profile on drug adherence and drug resistance in patients with apparently treatment-resistant hypertension. Blood Press. 2018 Jun 28:1-10.

. Adhérence thérapeutique en prévention cardiovasculaire »

Adhérence thérapeutique Le point de vue du lipidologue

Olivier S. Descamps

The "sneaky" aspect of the risk associated with high blood cholesterol given its asymptomatic nature before complications arise makes hypolipidemic treatment often problematic for our patients. This is especially so because the side effects that can occur such as myalgia and the polemics diffused through the media by some critics cause worry and doubts in our patients.

In this article, we will discuss three of the most frequently encountered problems and how to address them.

KEY WORDS

Cardiovascular disease, cardiovascular prevention, cholesterol, atherosclerosis, drug intolerance, adverse reactions, adherence,

What is already known about the topic?

Despite the proven efficacy of hypolipidemic drugs (statin and ezetimibe), the adherence of our patients to these treatments remains limited due to various factors such as the asymptomatic character of hypercholesterolemia, side effects suspected by the patient and the mediatization of false polemics about drugs.

What does this article bring up for us?

Physician responses to disinterested and worried patients can restore confidence in these drugs and their health benefits.

L'aspect "sournois" du risque associé à des taux sanguins élevés de cholestérol étant donné le caractère asymptomatique de l'hypercholestérolémie avant que ne surviennent des complications rend le traitement hypolipémiant souvent problématique pour nos patients. Et cela d'autant plus que les effets secondaires qui peuvent survenir tels que des myalgies et les polémiques diffusées à grand coup de médias par quelques détracteurs installent une inquiétude et un doute chez nos patients.

Dans cet article, nous aborderons trois des problèmes les plus souvent rencontrés ainsi que la manière d'y remédier.

Que savons-nous à ce propos?

Malgré l'efficacité démontrée des hypolipémiants (statine et ézétimibe), l'adhérence de nos patients à ces traitements reste limitée en raison de divers facteurs tels que le caractère asymptomatique de l'hypercholestérolémie, les effets secondaires suspectés par le patient et la médiatisation de polémiques fallacieuses à propos des médicaments.

Que nous apporte cet article?

Des réponses du médecin aux désintérêts, inquiétudes et doutes des patients peuvent permettre de réinstaller une confiance en ces médicaments et en leurs effets bénéfiques pour la santé.

INTRODUCTION

Actuellement, on estime que plus d'un million et demi de Belges prennent des statines. Pourtant, comme tout traitement préventif, on observe une tendance à l'abandon de ce traitement, davantage en prévention primaire qu'en prévention secondaire (1).

Les patients qui arrêtent leur traitement hypolipémiant le font souvent pour des raisons qu'il est important de comprendre:

- perte progressive d'intérêt pour leur «problème de cholestérol»;
- impression que leur médicament est responsable d'un effet indésirable tel que les myalgies ;
- circulation dans les médias de croyances fallacieuses sur le danger potentiel des statines et de leur inutilité.

Dans le présent article, nous examinerons plus en détail les moyens pour y remédier.

Rappelons aussi que, récemment, la réduction du coût des médicaments hypolipémiants (notamment par la commercialisation de génériques pour toutes les statines et l'ézétimibe) et la mise sur le marché de diverses combinaisons fixes entre hypolipémiants, hypotenseurs ou antiplaquettaires (INEGY®, ATOZET®, PRAVAFENIX®, LIPERTANCE®, TRINOMIA®) ont contribué à la réduction des dépenses et du nombre de «pilules» à prendre par jour; deux facteurs qui pouvaient aussi limiter l'adhérence.

FAIRE COMPRENDRE L'ENJEU AU PATIENT

Le patient peut ne pas entrevoir ou perdre progressivement l'intérêt de s'occuper de son problème de cholestérol étant donné l'aspect «sournois» du risque associé à des taux sanguins élevés de cholestérol, le caractère asymptomatique de son excès et l'absence d'un mieux-être avec le traitement.

Et ceci d'autant plus que le patient peut être préoccupé par d'autres priorités ou souffrir d'autres problèmes de santé.

La mise en route de mesures de prévention passe donc d'abord par une étape cruciale qui est de faire entrevoir au patient son risque cardio-vasculaire et le bénéfice des interventions (2).

Évaluer son risque et «catégoriser» le patient selon 4 groupes de risque (3,4) («très élevé», «élevé», «modéré», «bas») n'a pas seulement pour but d'établir des cibles mais aussi, lorsque cela est bien expliqué au patient, de lui faire prendre conscience des enjeux.

Le risque calculé de mortalité cardiovasculaire dans les 10 prochaines années ayant des valeurs relativement faibles (variant de 0 à 15 % avant l'âge de 64 ans), il peut être utile de le traduire en termes de risque global (fatal et non fatal à 10 ans), en multipliant par 3 pour un homme et par 4 pour une femme ou en «âge des artères» (simplement en déterminant l'âge correspondant au même niveau de risque pour un individu non-fumeur qui présente des valeurs idéales de cholestérol et de tension artérielle) (5).

Une fois le risque établi, il est important de faire percevoir les objectifs à atteindre en fonction de la catégorie de risque. On peut, en modulant les valeurs de facteurs de risque dans SCORE, démontrer au patient comment une réduction de ces facteurs améliore le risque. Ceci peut être un moyen de mieux sensibiliser et motiver le patient à suivre des conseils diététiques et à prendre ses médicaments.

LES SYMPTÔMES MUSCULAIRES ATTRIBUÉS AUX STATINES

Les plaintes musculaires, appelées aussi «SAMS» (Symptômes Musculaires Attribués aux Statines), sont les plus fréquemment signalées lors de la prise des médicaments hypolipémiants (6).

Le patient peut se plaindre de douleurs, de faiblesses, ou de crampes sans aucun signe objectif de myopathie.

L'inquiétude vient du fait qu'elles sont gênantes pour la qualité de vie et aussi que l'on peut craindre des formes plus graves de réelles myosites inflammatoires (plus rare aussi puisque <1/10000 par an) pouvant se compliquer (encore plus rarement) d'une rhabdomyolyse avec myoglobinurie et insuffisance rénale. Ces dernières doivent bien sûr être recherchées par un dosage systématique du taux de CPK en cas de symptôme musculaire: attention si CPK > 10 x N! Mais après avoir exclu ces formes rares par la présence de CPK normaux ou modérément élevés (< 5 x N), que faut-il en penser et que peut-on faire?

OUFLLE EST LA RÉALITÉ DES «SAMS»?

Si les études d'observation (souffrant généralement d'importantes limitations pour établir une réelle relation de cause à effet) avancent une fréquence proche de 20%, les études d'intervention contrôlées et randomisées («études RCT») ne montrent pas de différence significative de fréquence versus placebo (6).

Certains ont avancé que cette différence était due au fait que les études RCT commencent toujours par une période de «run-in» qui exclut les patients souffrant de myalgie.

La récente sous-analyse de l'étude ASCOT montre toutefois que les patients chez qui il n'y avait pas de différence notable de plaintes musculaires durant la période en aveugle (où les patients ignoraient s'ils prenaient de l'atorvastatine ou un placebo) se plaignaient brutalement plus fréquemment lors de la période ouverte (où ils savaient qu'ils recevaient l'atorvastatine) (7).

Ces analyses illustrent l'effet nocebo, c'est-à-dire le risque plus grand de ressentir des symptômes quand on sait qu'un médicament peut les produire.

L'effet «nocebo», comme l'effet «placebo» est un effet de la force de la suggestion. Les études de «cross-over» réalisées chez des patients dits «intolérants aux statines» montrent aussi que 64 % des patients se trompent quand ils désignent la période où leurs myalgies se produisent (seulement 36 % déclaraient des symptômes uniquement pendant la période de prise de la statine) (8).

OUE FAIRE EN CAS DE MYALGIES?

D'abord, il est important de bien documenter les caractéristiques de ces myalgies.

Bien que ces plaintes soient peu spécifiques, il y a quelques caractéristiques qui peuvent être suggestives (localisation, symétrie, précocité, réversibilité; Tableau 1), surtout en présence de facteurs prédisposants (sexe féminin, sujet âgé, polymédication, origine asiatique, poids faible, activité physique intense).

Tableau 1. Diagnostic de myalgies associées aux statines

Diagnostic de myalgies associées aux statines : Probable (<7), Possible (7-8), Improbable (>7)				
Localisation/distribution				
Cuisses et psoas symétriquement	3			
Mollets symétriquement	2			
Epaules symétriquement	2			
Autres, non symétrique, intermittente	1			
Délai depuis le début de la prise de la statine				
Apparition des symptômes < 2 semaines	3			
Apparition des symptômes entre 4 à 12 semaines	2			
Apparition des symptômes > 12 semaines	1			
Délai après l'arrêt de la prise de la statine				
Symptômes < 2 semaines	2			
Symptômes entre 4 à 12 semaines	1			
Symptômes > 12 semaines	0			
Re-challenge				
Réapparition des symptômes < 2 semaines	3			
Réapparition des symptômes entre 4 à 12 semaines	1			

Il faut aussi exclure d'autres explications: problème rhumatismal, maladie systémique, vieillissement physiologique, viroses ou traumatisme musculaire.

Face aux myalgies attribuables aux statines, diverses solutions ont été proposées.

D'abord, la supplémentation en ubiquinone (coenzyme Q10 ou CoQ10) et en vitamine D. Bien que celle-ci soit intellectuellement satisfaisante (par exemple, beaucoup de patients avec «SAMS» ont un taux bas de vitamine D et les statines réduisent la production de CoQ10 impliquée dans le transport d'électrons des mitochondries et donc la production d'énergie du muscle squelettique (9)), les études d'intervention n'ont pas montré de bénéfices sur les symptômes (8,10).

Une autre idée en vogue est de substituer les statines «chimiques» par des statines «naturelles»: des extraits de levure rouge de riz (obtenue par fermentation d'une levure, *Monascus purpureus* sur un substrat composé de riz blanc) ou des extraits de pleurotes (*Pleurotus Ostreatus* cultivé sur un substrat artificiel). C'est ce type d'indication qui a fait le succès de ces produits.

Cependant, s'ils sont capables de réduire le taux de LDL-C de 20 à 30 %, c'est en raison de la présence de la monacoline K, autre nom pour la lovastatine!

Envisager ce type de produits comme alternatives aux statines médicamenteuses est donc discutable. Et ce n'est pas la présence dans ces produits de supplémentation de stérols végétaux ou de béta-glucanes (susceptibles de réduire l'absorption du cholestérol quand ils sont en quantité suffisante) qui peuvent expliquer leur effet car ceux-ci sont présents en quantité bien trop réduite.

Ensuite, un certain nombre de questions restent en suspens:

- l'absence de documentation complète des effets des autres composés contaminants (dans certaines préparations, quelques-uns apparaissant lors de la fermentation du riz et sont considérés comme potentiellement toxiques pour les reins);
- l'absence de standardisation;
- la grande variabilité dans les concentrations de statines entre les lots de ces préparations;
- l'absence d'études à long terme pour rassurer sur leur innocuité;
- le faible nombre d'études contrôlées et randomisées, conçues avec rigueur sur une population occidentale (la seule étude avec la levure rouge de riz est chinoise (11).

Ces limitations ont conduit, en février 2016, le Conseil Supérieur de la Santé à proposer de soumettre ces produits aux mêmes réglementations de qualité et règles de prescription que tout autre médicament (12).

Enfin, le fait que leur efficacité dépende d'une prise quotidienne multiple (1 à 4 par jour et leur prix est prohibitif (> 20 euros par mois, non remboursé)) risque de conduire à des problèmes d'adhérence.

La proposition la plus raisonnable actuellement est de suivre l'algorithme recommandé par l'EAS/ESC (13) (Figure 1).

POLÉMIQUES AU SUJET DE «L'INUTILITÉ» ET DE LA «DANGEROSITÉ» DES STATINES

Les statines sont, sans doute, victimes de leur succès. Comme tout produit qui inonde notre quotidien, elles sont une cible privilégiée de stigmatisation comme cause de «tous nos maux» et offrent le parfait candidat pour la chasse à la sorcière.

Ainsi, depuis les années 1990, des polémiques remettent en cause l'utilité et la sécurité des statines. Trois livres ont particulièrement fait parler d'eux: «Cholestérol, mensonges et propagande» de Michel de Lorgeril, «Le guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux» de Bernard Debré et Philippe Even et «La vérité sur le cholestérol» de Philippe Even. La motivation de ces auteurs n'est pas très claire, mais fait songer à la version moderne d'un «complexe d'Érostrate» (14).

QU'EN EST-IL DE L'EFFICACITÉ?

Il est maintenant clairement établi que l'excès de particules ou de lipoprotéines LDL est un facteur causal de l'athérosclérose et que réduire leur taux sanguin est efficace pour diminuer de manière significative le risque de maladie cardiovasculaire.

En médecine, la preuve scientifique du lien de causalité entre le taux de LDL-C et la maladie cardio-vasculaire se fonde sur un certain nombre de critères (appelés «critères de Bradford-Hill») démontrés dans d'innombrables publications internationales: la force de cette association, la réversibilité du risque chaque fois qu'une intervention réduit le taux de LDL-C, la séquence temporelle entre des facteurs génétiques qui augmentent à vie le taux de LDL-C et la survenue de maladie cardiovasculaire, la reproductibilité des preuves par des études répétées de nombreuses fois sur de grandes cohortes et la cohérence entre différentes approches épidémiologiques (15) (Tableau 2).

Figure 1. Algorithme basé sur les symptômes et le taux de CPK selon les recommandations de l'EAS/ESC

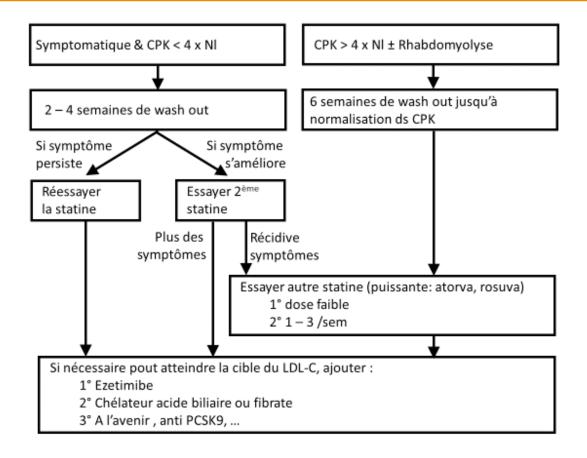


 Tableau 2.
 Etudes établissant le lien causal entre cholestérol LDL (LDL-C) et maladie cardiovasculaire (MCV)

Études (nombre [N] de patients inclus dans ces études et durée de suivi)	Questions posées par ces études	Réponses apportées par ces études
Etudes prospectives d'observation Plus de 100 études depuis 1980 et nombreuses méta-analyses (N = 403 501; suivi 12 ans)	Avoir un taux élevé de cholestérol LDL (> 190 mg/ dl) augmente-t-il le risque de maladies cardiovasculaires?	Une hypercholestérolémie augmente le risque cardiovasculaire de 3 fois (autant qu'avec le tabagisme et l'hypertension)
Etudes d'intervention avec des statines Plus de 35 études depuis 1992 et méta- analyses (N =194.427 ; suivi 5 ans)	Un traitement par statine qui réduit le taux de cholestérol LDL produit-t-il une réduction des MCV?	☑ 20 à 40 % du risque de maladie cardiovasculaire, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale. «Loi de la prévention: ☑ 40 mg/dl LDL = ☑ 20 % Risque MCV»
Etudes d'intervention avec d'autres médicaments réduisant le taux de cholestérol LDL (ézétimibe, anacétrapid, niacine, anticorps anti-PCSK9) (N = 64,532 patients; suivi 5 ans)	Ces traitements, combinés à une statine pour accentuer la réduction du LDL-C, permettent-ils une extraréduction des MCV?	Même loi : «↘ 40 mg/dl LDL = ↘ 20% Risque MCV»
Etude génétique de l'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (25 000 Belges) causée par une mutation sur une copie de gène. (N > 10 000 patients)	Quel est le risque d'avoir un taux très élevé de cholestérol LDL (en fait 2X plus) depuis la naissance? Et qu'apporte un traitement débuté dès l'enfance?	Sans traitement, 50 % des hommes et 30 % des femmes avec une HF développent des MCV avant 50 ans! Sous traitement normalisant le taux de LDL-C dès l'âge de 10 ans, le pronostic redevient le même que celui de tout autre individu.
Etude génétique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote sévère et rare (20 Belges!) causée par des mutations sur 2 copies de gène. (N > 500 patients)	Quel est le risque d'avoir un taux hyper-élevé de cholestérol LDL (> 500 mg/ dl) depuis la naissance. Quel bénéfice du traitement?	Sans traitement, 100 % des enfants développent des maladies cardiovasculaires avant 30 ans. Sous traitement réduisant le taux de LDL-C dès l'âge de 10 ans, le pronostic est amélioré.
Etudes de l'effet de variants génétiques qui n'entraînent que des modifications modérées (2 – 20 mg/dL) du cholestérol **. (N = 194 427; suivi 52 ans)	Quel est l'avantage de porter depuis la naissance un ou plusieurs variants qui abaissent le taux de cholestérol LDL, même faiblement?	Des taux légèrement plus bas (d'à peine 11 mg/dl) déterminés génétiquement suffisent à réduire de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires (dans notre exemple, de 20 %) tout au long de la vie.

^{**} Ces variants expliquent presque 80 % de la différence de taux de cholestérol entre deux individus (les 20 autres pourcents sont expliqués par les différences en alimentation et style de vie).

Ces arguments ont été repris dans des lettres adressées par les sociétés scientifiques et les associations de patients aux directeurs des chaines de télévision (RTBF et ARTE) qui ont malheureusement diffusé des émissions à caractère polémique (16,17).

QU'EN EST-IL DE LA SÉCURITÉ ?

Les statines souffrent, comme d'autres produits répandus et performants, du «syndrome Lamborghini» (18): il n'y a pas de risque zéro et, lorsqu'un médicament est donné à beaucoup de personnes, le nombre d'accidents augmente proportionnellement.

Malheureusement, une publication de 2013 (19) avait provoqué une polémique dans les médias en avançant le chiffre de 20% d'effets secondaires «inacceptables» (incluant myalgies, désordres gastro-intestinaux, troubles du sommeil, de la mémoire et de la fonction érectile).

Par la suite, les auteurs se sont rétractés, mais trop tard, admettant que leur affirmation émanait d'études d'observations non contrôlées incapables d'assurer la certitude d'une relation de cause à effet. Selon la dernière revue en date publiée dans le même journal (20), le pourcentage d'effets secondaires réellement associés aux statines tel que l'on peut l'observer dans les études d'intervention est inférieur à 2%. Ainsi, selon ses auteurs, le traitement de 10 000 patients pendant 5 ans avec une statine telle que l'Atorvastatine 40 mg par jour pourrait causer 5 cas de myopathie (dont un pourrait progresser vers la rhabdomyolyse), 50 à 100 cas de diabète et 5 à 10 cas d'AVC hémorragique.

Cela doit être balancé avec les bénéfices puisque les statines prévenaient une complication cardiovasculaire chez 1 000 des 10 000 patients en prévention secondaire et chez 500 des 10 000 patients en prévention primaire (avec un bénéfice qui s'accroit encore avec le temps).

De plus, contrairement aux complications cardiovasculaires, sauf dans des cas rarissimes de rhabdomyolyse sévère, les effets secondaires attribués aux statines sont totalement réversibles après l'arrêt (ou la réduction de dose) de la statine.

Le tableau 3 reprend quelques-unes des questions que posent parfois les patients et les réponses que la médecine fondée sur les évidences (*evidence based medecine*), peut donner.

Tableau 3. Quelques réponses aux questions posées par les polémiques sur l'utilité et l'innocuité des statines

Questions des patients	Réalité
Le cholestérol n'est-il pas indispensable pour la vie (hormones, vitamine D, membranes,)?	Pour produire ces éléments le corps n'a besoin que de moins de 10 mg de cholestérol par jour. Le corps en produit et en absorbe chaque jour 1400 mg, et cette quantité est immédiatement et complètement éliminée par l'intestin le même jour.
Peut-on vivre normalement si on n'a un taux très bas de cholestérol dans le sang?	Les bébés et de nombreux animaux ont un cholestérol LDL sanguin total d'à peine 40 mg/dl (comparé à 130 mg/dl chez la plupart des adultes). Dans la population, 2 à 3 % des personnes ont un cholestérol LDL en dessous de 70 mg/dl depuis la naissance et vivent normalement.
Est-ce que le cholestérol est vraiment responsable des maladies cardiovasculaires?	Le lien causal entre cholestérol et maladies cardiovasculaires est avéré par des approches différentes et des études répétées portant sur près de trois quarts de millions d'individus.
Les statines induisent- elles des effets indésirables dangereux?	Quelle que soit la substance ingérée, il n'existe jamais de risque zéro. Que ce soient des médicaments ou n'importe quel aliment ou activité journalière: café = risque d'arythmie; glucides et graisses = risque de diabète; alcool =; soleil = risque de coup de soleil;). La survenue d'un «symptôme» sous médicament ne signifie pas non plus qu'il en est la cause. S'il en est la cause: l'arrêt, la réduction de dose ou le changement vers un autre médicament résout le problème. Si ces problèmes sont réversibles, les maladies cardiovasculaires ne le sont pas!
Les statines peuvent-elles favoriser la maladie d'Alzheimer, les cancers, les suicides,?	C'est l'affirmation typiquement alarmiste mais complètement infondée. C'est d'ailleurs même l'inverse. Des études tendent à montrer que le traitement par statines réduit le risque de maladie d'Alzheimer, réduit l'évolution des cancers et n'a aucun effet sur les suicides.
Qui faut-il croire?	Les polémistes contre les statines sont quelques personnes et médecins mais rarement de vrais scientifiques: ils n'effectuent pas de travaux de recherche, sont absents dans les congrès et ne publient pas dans des revues scientifiques. Ils se rendent surtout célèbres en vendant des livres pour le grand public où ils critiquent les travaux scientifiques même de médecins prix Nobel de médecine. Les médias sont malheureusement friands de doutes et suspicions qui font imaginer des scandales.

CONCLUSIONS

Face à ces interrogations, le mieux, comme toujours, est encore «la prévention», c'est-à-dire, prévenir l'installation d'un désintérêt, d'une inquiétude ou d'un doute chez notre patient. Et ceci peut être réalisé par la mise en place d'un climat de confiance et de dialogue entre le médecin et son patient. Une discussion individualisée est importante pour identifier les véritables questions spécifiques à chacun. Faire intervenir le patient dans la prise de décision sur les objectifs et les moyens mis en œuvre pour les atteindre est fondamental.

REMERCIEMENTS

À Madame Gaëlle Sablon pour la révision de l'article.

RÉFÉRENCES

- Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. Can J Cardiol. 2005 May 1;21(6):485-8.
- 2 Descamps OS, Brucker E, Toglozoglu L. Practical case based approach to dyslipidemia in light of the European guidelines. (Editeur: Ashok) Kumar. Intech. 2015.
- 3 Descamps OS. Approche thérapeutique des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. Louvain Med. 2016; 135 (9): 582-599.
- 4 Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. Louvain Med. 2013; 132 (7): 1.
- 5 Cooney MT, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. Heart. 2012 Jun;98(12):941-6.
- 6 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD., Raal FJ, Ray K.K. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statementon Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36:1012–1022.
- 7 Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R., Sever P.; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. Lancet. 2017 Jun 24;389(10088):2473-2481.
- 8 Taylor BA, Lorson L, White CM et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. Atherosclerosis. 2015;238:329-35.
- 9 Banach M, Serban C, Ursoniu S. et al. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations--A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. Pharmacol Res. 2015;99:329-36.
- 10 Banach M, Serban C, Sahebkar A. et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc. 2015;90:24-34.

- 11 Descamps OS. Effet d'une préparation de levure rouge de riz (Artéchol®) dans une cohorte de patients hypercholestérolémiques traités par des médecins généralistes. Louvain Med. 2013; 132 (4): 149-154.
- 12 https://www.health.belgium.be/fr/news/complements-alimentaires-base-de-levure-de-riz-rouge-non-denues-de-risques-pour-la-sante.
- 13 Catapano AL., Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H. et al. Guidelines for the Management of Dyslipidae-mias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw272.
- 14 Descamps OS. Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines? Comment y faire face? Louvain Med. 2016; 135 (9): 600-608.
- 15 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017. 21;38:2459-2472.
- 16 Descamps OS. Réponse des associations belges au reportage d'ARTE « Le bluff du cholestérol ». Louvain Med. 2016; 135 (9): 609-612
- 17 Descamps OS, Claeys M, Lancellotti P, Pasquet A, Buysschaert M, Kacenelenbogen R. *et al.* Réaction des sociétés scientifiques est des associations de patients face à une émission d'ARTE «Le cholestérol, le grand bluff !». Cœur et Artère. 2018, in print dans l'édition de Mars.
- 18 De Coster O. Deux mille morts en Belgique à cause de l'arrêt des statines anticholestérol? http://www.rtbf.be/info/ societe/detail_deux-mille-morts-en-belgique-a-cause-de-larret-des-statines-anticholesterol-dangereux-de-faire-desextrapolations?id=9369116.
- 19 Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? BMJ. 2013;347:f6123.
- 20 Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016; DOI:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.

Adhérence thérapeutique Le point de vue du diabétologue

Michel P. Hermans

L'adhérence thérapeutique concerne différents aspects de la prise en charge du pré-diabète et du diabète sucré, tant dans le diabète de type 1 (DT1) que de type 2 (DT2) ou les diabètes secondaires. Au stade de pré-diabète et en cas de DT2 de forme commune (soit celle associée à l'obésité et/ou au syndrome métabolique [MetS]), l'adhérence thérapeutique peut concerner l'observance aux mesures de prévention et de traitement du surpoids ; de l'obésité ; et l'implémentation au long cours des mesures hygiéno-diététiques visant à la réduction des apports caloriques; la lutte contre la sédentarité ; et la pratique d'une activité physique de loisir.

Au stade de diabète avéré, l'adhérence thérapeutique concerne l'ensemble de la prise en charge de la maladie diabétique, à savoir les mesures hygiéno-diététiques; le traitement pharmacologique de l'hyperglycémie; la pratique d'automesures du glucose, sous la forme de glucométries capillaires ou de mesure continue du glucose interstitiel; le traitement des co-morbidités macroangiopathiques ou mécaniques prévalentes, notamment l'athéromatose des gros vaisseaux, la résistance à l'insuline ; la sarcopénie ; la stéatose/stéatohépatite non-alcoholique; le syndrome des apnées/hypopnées liées au sommeil, tous présents à haute fréquence en cas de forme commune du DT2; la prévention de la survenue de complications microvasculaires liées à l'hyperglycémie chronique (rétinopathie ; néphropathie ; neuropathie ; y compris le « pied diabétique »); et macrovasculaires (essentiellement cardiopathie ischémique; maladie cérébrovasculaires ; et artériopathie périphérique des gros vaisseaux). A cela s'ajoute le traitement d'autres comorbidités, notamment dégénératives et/ou liées à l'âge, en cas de DT2 ou de DT1 de longue évolution ou de diabète

L'adhérence thérapeutique à l'insulinothérapie pour une prise en charge optimale des patients DT1 et DT2 insulinorequérants nécessite une connaissance élémentaire de la physiopathologie de l'hyperglycémie chronique et de l'hypoglycémie aiguë, des effets de l'insuline, et des notions diététiques (au moins élémentaires) concernant le contenu calorique des aliments; leurs index glycémiques; le comptage des hydrates de carbone; l'effet hypoglycémiant de l'activité physique, le tout assorti d'une autonomie suffisante pour le choix des doses habituelles ou correctrices d'insuline en fonction des repas et de l'activité physique anticipée, que le patient pratique ou pas l'insulinothérapie fonctionnelle. Le suivi médical élémentaire implique, outre les consultations

régulières chez le diabétologue-endocrinologue, en éducation thérapeutique, en diététique, en consultation de podologie, et chez d'autres spécialistes selon les comorbidités présentes ou à risque de survenue, les facteurs de risque avérés; et aussi des examens biologiques réguliers (e.a. prises de sang et analyses d'urine). Le suivi ophtalmique implique des consultations au moins annuelles chez l'ophtalmologue, en cabinet privé ou en milieu hospitalier.

Comme l'inertie clinique, l'adhérence thérapeutique sera d'autant plus facile à appréhender qu'il existe un contexte de pratiques fondées sur des données probantes d'efficacité. Son identification nécessite trois conditions fondamentales: (i) des résultats cliniques, des objectifs ou des cibles reconnaissables; (ii) des thérapies recommandées et disponibles dont les effets sont mesurables; et (iii) une fenêtre de temps appropriée pour l'initiation ou l'intensification des thérapies disponibles. L'adhérence thérapeutique doit aussi être contextualisée par rapports aux prestataires, aux patients et au système de soins, particulièrement en cas de maladies chroniques asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, telles que le DT2, avec un potentiel d'aggravation au fil du temps, pour lesquelles les décisions thérapeutiques sont influencées par l'évaluation des résultats cliniques consensuels ou des marqueurs de substitution validés (comme l'HbA1c) plutôt que par l'évaluation des symptômes ou des plaintes.

Quatre catégories de facteurs peuvent à la fois impacter négativement l'adhérence thérapeutique et contribuer à générer de l'inertie clinique: (i) la méconnaissance des patients et prestataires de soins à l'égard des risques sanitaires liés au diabète et de leur prise en charge optimale selon les recommandations de bonne pratique; le manque d'adhésion vis-à-vis du contenu de ces recommandations et leur applicabilité; (ii) le jugement clinique des prestataires et leur expérience en relation avec des situations spécifiques; (iii) la sensibilisation des prestataires aux attitudes, comportements et préférences des patients, notamment la reconnaissance par les prestataires des préférences des patients; le niveau d'adhésion des patients; leur littératie en santé et leur autonomie; et (iv) la capacité des prestataires et des patients à prendre et à appliquer des décisions appropriées dans un contexte clinique et organisationnel donné, avec les difficultés inhérentes liées à la réticence ou aux difficultés liées aux changements; à l'incertitude clinique; au temps limité pour gérer les demandes concurrentes; et à différents facteurs organisationnels et structurels.

En présence de diabète et de facteurs de risques sanitaires continus et à exposition chronique, une adhérence thérapeutique insuffisante ou inconstante sera forcément associée à un contrôle sous-optimal des facteurs de risque modifiables (FR) majeurs susceptibles d'entraîner des complications à long terme. La prise en charge du DT2 nécessite un contrôle strict de trois FR critiques (considérés chacun comme des indicateurs de qualité) pour prévenir les complications vasculaires: (i) le LDL-cholestérol ; (ii) la pression systolique, comme mesure du contrôle de la tension artérielle; et (iii) l'HbA1c. Une adhérence thérapeutique insuffisante augmente le risque de développer une maladie micro- et macrovasculaire incidente, ou d'aggraver les complications existantes à court ou moyen terme. L'incapacité à atteindre des objectifs thérapeutiques individuels ou à atteindre un objectif composite global chez les patients DT2 peut résulter de plusieurs causes: (i) le niveau de base de la variable est très éloigné de la valeurcible; (ii) la valeur-cible recommandée est inférieure à la valeur physiologique ou normale dans une population de référence; (iii) la valeur-cible se situe dans une fourchette où les effets secondaires (ou le risque perçu de leur survenue) augmentent; (iv) l'atteinte de la valeur-cible recommandée nécessite plusieurs étapes, telles qu'un accroissement de posologie ; une permutation médicamenteuse intraou inter-classe ; ou une augmentation du nombre de médicaments; (v) le patient est un « mauvais répondeur »

Dans un relevé effectué il y a quelques années aux Cliniques universitaires Saint-Luc de Bruxelles, le LDL-cholestérol représentait la variable la plus souvent atteinte, alors que l'HbA1c et la pression systolique étaient à leurs objectifs respectifs chez seulement un tiers des patients DT2. Un ensemble complexe (i) d'inertie thérapeutique; (ii) de procrastination des patients et des soignants pour intensifier le traitement; et (iii) d'options thérapeutiques limitées en médicaments efficaces et/ou bien tolérés et/ou remboursés; (iv) de mauvaise adhérence thérapeutique ; et (v) d'une tendance naturelle à l'augmentation de la variable dans le temps sont *a priori* responsable de ces taux décevants d'atteintes d'objectifs pour l'HbA1c et la pression artérielle.

Comme dans d'autres affections cardio-métaboliques (hypertension artérielle, dyslipidémies), le respect de l'observance des différents traitements par voie orale reste faible dans le DT2. L'éducation de ces patients est une stratégie importante pour améliorer la capacité d'autogestion, y compris le comportement de prise de médicaments. Au-delà des intervenants traditionnels (médecins de 1ère ligne ; spécialistes ; diététiciens ; personnel para-médical éducatif), tous les acteurs de terrain peuvent concourir à améliorer l'adhérence dans le DT2, y compris l'entourage des patients; la médecine du travail ; les pharmaciens; et les associations de patients diabétiques. La littérature publiée sur l'efficacité au long cours d'interventions destinées à améliorer l'adhérence thérapeutique est vaste mais hétéroclite. En dépit d'une relative homogénéité des objectifs d'intervention, on constate une hétérogénéité considérable en ce qui concerne : (i) les caractéristiques des contextes de situation (pratiques médicales de médecine générale/première ligne ; études de communautés ; cliniques ambulatoires de diabétologie-endocrinologie) ; (ii) les interventions appliquées, notamment en termes de durée et d'intensité; (iii) le cadre et les modes d'interventions fournis, généralement à caractère éducatif, en groupe vs individuelles ; (iv) le caractère interventionnel ou non des mesures investiguées; et (v) des variables d'intérêt recueillies. Des séances d'éducation régulières permettent de fournir et de renforcer les informations sur la maladie et le traitement, et pour les éducateurs d'identifier certains obstacles modifiables à l'observance du traitement. Les interventions éducatives axées sur les stratégies d'autogestion semblent plus susceptibles d'aboutir à des résultats positifs.

Certains paramètres de suivi permettent aisément de déceler une (non-)adhérence thérapeutique de prise en charge de différents facteurs de risque liés au diabète. Au plan pharmacologique, l'observance à la prise de statines et/ou d'ézétimibe est aisée à établir, à partir du différentiel pré- vs. post-traitement du taux de LDL-cholestérol (sous condition que l'on ait préalablement documenté la valeur de cholestérol total et de LDL-cholestérol pré-traitement) du fait de la réponse habituelle prévisible à ces agents, bien établie (même s'il y existe des variations inter-individuelles), et qui se révèle, de surcroît, assez reproductible au plan individuel. Dans le cas des statines, les comportements de prise de médicaments mentionnés par les patients sont corrélés avec la proportion de jours couverts par une prise de statine, et les patients dont la perception de leur risque CV est le plus faible sont moins susceptibles d'être adhérents. Il en est de même pour les supplémentations en hormones thyroïdiennes ou en vitamine D, dont l'adéquation est aisée à établir. On peut chez de nombreux patients également s'assurer de la prise effective d'un fibrate en observant l'élévation fonctionnelle de la créatininémie qui survient chez la majorité des patients recevant un agoniste PPAR-α.

Chez les patients diabétiques pratiquant des autocontrôles glucométriques, les patients se munissent normalement de leur glucomètre lors des visites ambulatoires, et le contenu mémorisé de ces appareils est habituellement téléchargé à chaque visite médicale. La détermination de la fréquence des contrôles glycémiques (moyenne ; nombre de mesures capillaires ou de scans par jour pour les capteurs mesurant de manière continue le glucose interstitiel) peut servir de mesure objective d'adhérence aux autocontrôles. Le bénéfice à long terme des nombreuses nouvelles applications informatisées et portables de gestion de la glucométrie et d'aide à la décision thérapeutique dans le DT1 n'est pas encore établi en matière d'adhérence thérapeutique, au-delà de périodes initiales d'engouement. Un autre paramètre facile à documenter, en terme de (non-) adhérence thérapeutique, est la valeur-cible moyenne

adhérence thérapeutique, est la valeur-cible moyenne des glucométries matinales chez les patients recevant une insuline basale vespérale (NPH ou glargine), avec une objectif glucométrique clairement défini et des schémas

de titration validés et effectivement expliqués aux patients. D'une manière générale, la non-titration de l'insuline basale reste de règle, et ce y compris chez des patients n'ayant jamais présenté d'hypoglycémies nocturnes ou au lever, et représente un besoin non satisfait majeur en matière de non-adhérence thérapeutique dans le DT2. L'ajustement de la dose d'insuline après l'initiation est un élément clé des schémas hypoglycémiants associant l'insuline basale et les thérapies orales. La plupart des patients DT2 titrent en ambulatoire une dose initiale d'insuline basale administrée le soir/au coucher selon des algorithmes incrémentaux visant à atteindre une valeur-cible de glucose au lever, tout en minimisant l'hypoglycémie.

Il est navrant de constater que la plupart des patients n'atteignent pas la cible glycémique, en raison d'un arrêt intempestif et/ou injustifié de la titration, même en l'absence d'hypoglycémie. Nous avons étudié il y a quelques années les caractéristiques distinguant les patients capables (« bons titrateurs ») ou incapables (« mauvais titrateurs ») d'atteindre une glycémie matinale pré-repas <130 mg/ dL après instauration d'insuline basale (NPH/glargine au coucher; dose initiale infra-thérapeutique de 2 U; titration prescrite de + 2 U/72 h) auprès de 112 patients DT2 en échec secondaire aux médicaments hypoglycémiants oraux. Cette analyse a permis d'identifier 4 variables associées à une titration réussie (seulement 41% des DT2) par des patients chez lesquels la supplémentation en insuline basale avait été initiée par un(e) diabétologue, à savoir (i) un niveau socio-éducatif plus élevé ; (ii) le fait d'avoir un IMC normal; (iii) une plus grande sensibilité à l'insuline ; et (iv) l'utilisation de benzodiazépines.

RÉFÉRENCES

- Aujoulat I, Jacquemin P, Hermans MP, Rietzschel E, Scheen A, Trefois P, Darras E, Wens J. Clinical inertia in general practice, a matter of debate: a qualitative study with 114 general practitioners in Belgium. BMC Family Practice. 2015;16:13.
- Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzchel E, Scheen A, Tréfois P, Wens J, Darras E, Hermans MP. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. Adv Med Educ Pract. 2014;5:141-7.
- Camara S, Bouenizabila E, Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Novel determinants preventing achievement of major cardiovascular targets in type 2 diabetes. Diab Metab Syndr. 2014;8:145-151.
- Datye KA, Patel NJ, Jaser SS. Measures of adherence and challenges in using glucometer data in youth with type 1 diabetes: rethinking the value of self-report. J Diabetes Res. 2017;1075428.
- Fung V, Graetz I, Reed M, Jaffe MG. Patient-reported adherence to statin therapy, barriers to adherence, and perceptions of cardiovascular risk. PLoS One. 2018;13:e0191817.
- Health Quality Ontario. Behavioural interventions for type 2 diabetes: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2009:9:1-45.
- Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Looking for predictors of successful basal insulin titration in T2DM. Diabetes. 2016;65(Suppl 1): A252.

- Hermans MP, Amoussou-Guenou KD, Ahn SA, Rousseau MF, Everaert L, Aerts A. The elusive type 2 diabetes individual achieving tight blood pressure target: A phenotypic study. Diab Metab Syndr. 2010;4:215-9.
- Hermans MP, Brotons C, Elisaf M, Michel G, Muls E, Nobels F, for the OPTIMISE (OPtimal Type 2 dlabetes Management Including benchmarking and Standard trEatment) International Steering Committee. Optimal type 2 diabetes mellitus management: the randomized controlled OPTIMISE benchmarking study: baseline results from six European countries. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:1095-105.
- Hermans MP, Buysschaert M. The Treat-To-Target paradigm: a cross-sectional survey of current therapies and achieved metabolic control in 800 type 2 diabetic patients. Acta Clinica Belgica. 2005;60:79-85.
- Hermans MP, Castro Cabezas M, Strandberg T, Ferrieres J, Feely J, Elisaff M, Michel G, Sansoy V. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. Curr Med Res Opin. 2010;26:445-54.
- Hermans MP, De Bacquer D, De Block C, Truyers C, Vankeirsbilck A, De Backer G. Cardiovascular risk factors: Belgian target achievement. Acta Cardiol. 2014;69:473-81.
- Hermans MP, Elisaf M, Michel G, Muls E, Nobels F, Vandenberghe H, Brotons C, for the OPTIMISE (OPtimal Type 2 dlabetes Management Including benchmarking and Standard trEatment) International Steering Committee. Improving quality of care in type 2 diabetes by benchmarking: the OPTIMISE randomized controlled trial. Diabetes Care. 2013;36:3388-95.
- Hermans MP, Van Mieghem W, Vandenhoven G, Vissers E. Centralized Pan-european Survey on the Undertreatment of Hypercholesterolemia (CEPHEUS). Acta Cardiol 2009;64:177-85.
- Lun Gan JK, Brammer JD, Creedy DK. Effectiveness of educational interventions to promote oral hypoglycaemic adherence in adults with Type 2 diabetes: a systematic review. JBI Libr Syst Rev. 2011;9:269-312.
- Majeed-Ariss R, Baildam E, Campbell M, Chieng A, Fallon D, Hall A, McDonagh JE, Stones SR, Thomson W, Swallow V. Apps and adolescents: a systematic review of adolescents' use of mobile phone and tablet apps that support personal management of their chronic or long-term physical conditions. J Med Internet Res. 2015;17:e287.
- Nobels F, Debacker N, Brotons C, Elisaf M, Hermans MP, Michel G, Muls E, for the OPTIMISE (OPtimal Type 2 dlabetes Management Including benchmarking and Standard trEatment) International Steering Committee. Study rationale and design of OPTIMISE, a randomised controlled trial on the effect of benchmarking on quality of care in type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2011;10:82.
- Vaala SE, Hood KK, Laffel L, Kumah-Crystal YA, Lybarger CK, Mulvaney SA. Use of commonly available technologies for diabetes information and self-management among adolescents with type 1 diabetes and their parents: a web-based survey study. Interact J Med Res. 2015;4:e24.

Contrôle des facteurs de risque Adhérence thérapeutique et arythmies

Christophe Scavée

DÉFINITION (1)

<u>Un rythme sinusal</u> correspond au rythme cardiaque normal, c'est-à-dire piloté par le nœud sinusal qui est responsable de la contraction cardiaque harmonieuse et adaptée aux circonstances (contraction des oreillettes et contraction des ventricules).

<u>L'arythmie</u> correspond à un rythme cardiaque non sinusal. On parle de tachycardie lorsque la fréquence cardiaque est rapide. La bradycardie se définit comme une fréquence cardiaque lente. Les arythmies sont une cause importante de symptômes et de mort subite. En règle générale, à l'exception de la fibrillation auriculaire, les arythmies supraventriculaires provoquent principalement des palpitations, de l'anxiété, une oppression thoracique et des étourdissements, tandis que les arythmies ventriculaires sont potentiellement mortelles. Les symptômes et pronostics sont dès lors variables et totalement dépendant du statut cardiaque de l'individu, et de l'origine du trouble du rythme.

FACTEURS DE RISQUE ET ARYTHMIES

D'une façon générale, on peut affirmer que la majorité des facteurs de risque augmentent la susceptibilité individuelle de développer des arythmies. Parmi les arythmies les plus étudiées, il y a bien entendu la fibrillation auriculaire (FA). La fibrillation auriculaire est l'arythmie cardiaque la plus fréquente dans la population, avec une prévalence de 1.5 à 2% (2). Elle touche environ 150.000 personnes en Belgique, et plus de 30 millions de personnes à travers le monde (3). Le risque de développer de la fibrillation auriculaire augmente toujours avec l'âge (surtout à partir de 40 ans) (4). Dès cet âge, la probabilité de souffrir un jour de cette arythmie est de 25 %. Entre 55 et 60 ans, moins de 1 % de la population est touchée mais la prévalence de l'arythmie est bien plus importante par la suite. Ainsi, environ 20% des plus de 85 ans sont affectés. Il est intéressant de prendre cette arythmie comme exemple vu la documentation scientifique et les niveaux de preuves dont on dispose. Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires sont bien connus pour être des « prédicteurs » du développement de la FA comme le démontre l'analyse de cohorte de Framingham qui a identifié clairement les facteurs suivants : le vieillissement, l'hypertension, l'insuffisance

cardiaque congestive, la maladie coronaire et artérielle, la cardiopathie valvulaire et le diabète (5). Une méta-analyse récente confirme ces données. D'autres facteurs de risque tels que le sexe masculin, l'hypertrophie ventriculaire, l'obésité et l'excès d'alcool sont également à prendre en compte (6).

OBÉSITÉ

Les études épidémiologiques suggèrent une augmentation de 4 à 5 % du risque de fibrillation auriculaire (FA) pour chaque point de BMI supplémentaire. L'obésité est associée à de la dysfonction diastolique, un état inflammatoire, des anomalies du système nerveux autonome et une dilatation de l'oreillette gauche. Ces éléments contribuent à promouvoir le développement de troubles du rythme dont la fibrillation auriculaire (7). Par ailleurs des « stocks » importants de graisses sont également corrélés avec le développement d'une fibrillation auriculaire, en particulier ceux situés autour du cœur. En d'autres termes il existe une relation directe entre obésité et fibrillation auriculaire.

HYPERTENSION ARTERIELLE

L'HTA augmente le risque de FA de 70-80% (8). Un contrôle de la tension artérielle, en particulier par les inhibiteurs du système rénine angiotensine permet dans une certaine mesure de réduire la FA. Toutefois ces études souffrent du manque d'analyse de facteurs confondants comme des apnées du sommeil, du diabète. Par ailleurs, le contrôle optimal de la tension artérielle réduit la taille de l'oreillette gauche et donc le risque de FA (9).

APNÉES DU SOMMEIL

Une obstruction aiguë des voies respiratoires supérieures augmente le retour veineux, la pression artérielle, cause une dilatation aiguë de l'oreillette gauche (réduction des périodes réfractaires) et cause de la FA. D'autres mécanismes neuro-hormonaux agissent sur la conduction cardiaque comme la stimulation sympathique, et la chute du transit nerveux à travers le nerf vague. Plusieurs études ont examiné l'utilisation de la CPAP sur le remodeling cardiaque, et les risques de FA. Les résultats semblent être concluants (10).

ALCOOL

L'association entre l'alcool et la santé est complexe. Les données suggèrent que l'alcool peut être associé à une certaine protection cardiovasculaire, toutefois compensée par une augmentation de la mortalité, des cancers et des traumas. Un excès d'alcool peut se définir par une consommation de > 30g/semaine. Or, une association entre consommation aiguë d'alcool et FA a été largement décrite sous le terme anglais «Holiday Heart Syndrome» qui rappelle que l'observation des cas de FA est plus fréquente durant les vacances ou les week-ends (les gens boivent plus). Les études ont confirmé qu'une consommation alcoolique régulière augmentait le risque de fibrillation auriculaire. Quel niveau? Certains suggèrent que par 10 g d'alcool consommé, le risque est majoré de 8 % (11). Même des consommations faibles en alcool modifient les propriétés électriques du cœur et favorisent l'émergence d'arythmies comme les extrasystoles, le flutter (12). Et sur la FA? Selon une revue récente (13):

- des niveaux faibles de consommation d'alcool (max 6-7 verres/semaine) ne sont pas associés à la FA;
- des niveaux modérés de consommation d'alcool sont associés à une augmentation du risque de FA chez les hommes mais pas chez les femmes;
- une consommation élevée d'alcool est associée à un risque accru de FA dans les deux sexes.

DIABÈTE

Le diabète augmente le risque de fibrillation auriculaire de 50 % (14). Le lien est en partie causé par l'obésité. Le

diabète concerne 6.9% des gens avec un BMI<25, alors que 26% des obèses (BMI>30) en souffrent. Existe-t-il un effet de l'insuline ? Des mesures diététiques ? Ces questions ne sont actuellement pas résolues.

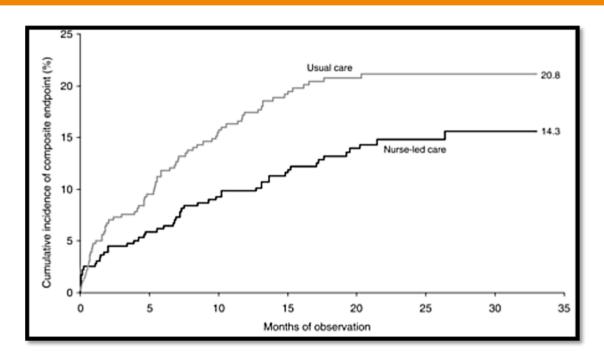
FACTEURS DE RISOUE ET ÉVOLUTION DE LA FA

FA paroxystique ou persistante, les mécanismes ne sont pas les mêmes. Dans la première forme, le rôle joué par les veines pulmonaires est prédominant, dans la seconde, la FA s'installe sur un « terrain » bien préparé, souvent à la faveur de certains facteurs de risque. Cette théorie est aujourd'hui bien validée et impacte directement la prise en charge et le pronostic de l'arythmie. Que ce soit l'obésité, hypertension, les apnées du sommeil, ces éléments sont indépendamment associés avec la dilatation auriculaire et provoquent la progression de la fibrillation auriculaire vers des formes plus persistantes (15,16).

GESTION DES FACTEURS DE RISQUE ET DÉVELOPPEMENT DE LA FA

Cette question a fait l'objet de plusieurs études. La première étude a été réalisée en 2012 aux Pays-Bas (17). Les patients étaient randomisés en 2 groupes dont un faisait appel au renforcement éducatif du patient (par des nurses) dans le suivi des recommandations en matière de traitement de la FA. Après un suivi moyen de 22 mois, il était noté une réduction significative de 35% de l'objectif principal composé de mortalité cardiovasculaire et hospitalisations (RR 0,65; IC 95% à 0,45-à 0,93; p = 0,017) (Figure 1).

Figure 1. Objectif primaire selon le groupe contrôle ou interventionniste (17).



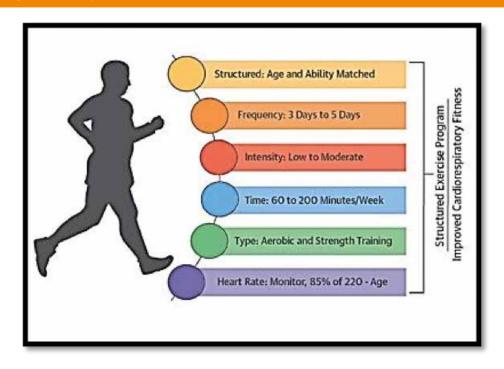
Une autre étude publiée dans le Lancet a suivi pendant 30 mois des patients pris en charge également dans un programme intégré y compris avec des visites à domicile ou des consultations spécialisées (18). Les auteurs observaient une réduction des FA sans toutefois voir un impact sur l'objectif combiné hospitalisation et mortalité (RR 0,97, IC à 95% 0,76 à 1,23; p = 0,851). Une étude (LEGACY) visait spécifiquement les personnes obèses. Elle a évalué l'impact d'une perte de poids sur le contrôle du rythme de personnes atteintes de FA (19). Parmi les 1.415 patients, plus de 800 avaient un BMI ≥ 27 kg/m2, et se sont vus offrir une prise en charge de leur surpoids.

- Conseils prodigués en « face to face » avec des professionnels.
- Examen clinique/3mois.
- Modifications des habitudes de vie et utilisation d'un journalier.
- Activités physiques.
- Repas hautement protéinés et à bas index glycémique.

Une prise en charge d'autres facteurs cardio-métaboliques comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'intolérance glucidique, les apnées du sommeil, l'alcool ou le tabac, étaient pris en compte dans l'étude. Il était demandé aux patients diabétiques d'être pris en charge dans une clinique du diabète, aux patients hypertendus de contrôler deux à trois fois par jour leur tension artérielle, aux patients avec apnées du sommeil d'être correctement traités. Au final 355 patients ont été inclus. La perte de poids a été classifiée selon les objectifs atteints : groupe 1 (≥ 10%), groupe 2 (3% à 9%) et groupe 3 (<3%). Non seulement la charge de FA, mais également l'intensité des symptômes ont diminué davantage dans le groupe 1 par rapport aux groupes

2 et 3 (p <0,001). En analyse multivariée, la perte de poids y compris la réduction de fluctuation du poids étaient des prédicteurs indépendants du succès du contrôle de la FA. Une perte de poids ≥ 10% a entraîné une probabilité de survie sans arythmie multipliée par 6! Aucun antiarythmique ne peut en faire autant. À l'inverse, une fluctuation de poids >5% a partiellement obscurci ce bénéfice, avec un risque accru de récurrence de FA multiplié par 2. Selon les auteurs, la plus grande réduction de BMI (- 3,5 unités) dans le groupe interventionnel était accompagnée d'une réduction des autres facteurs de risque dont l'HTA, le SAS, le diabète, etc. Cela peut-il avoir un impact sur les chances de succès d'une ablation ? Faut-il considérer le nombre croissant d'obèses comme de bons candidats à l'ablation ? Question très judicieuse quand on voit à la consultation qu'un patient sur 3 référé pour ce type de traitement invasif est en nette surcharge pondérale, sinon obèse morbide. A cette question, répond ARREST-AF qui était une étude visant à réduire agressivement les facteurs de risque contribuant au développement de la FA et à observer l'impact de cette stratégie sur les risques de récidive après ablation (20). Sans surprise, la perte de poids et la gestion des facteurs de risque entraînaient une amélioration des symptômes de la FA et augmentaient de 5 fois la probabilité de maintenir le rythme sinusal après une ablation des veines pulmonaires. A 42 mois, 87% des patients dans le groupe d'intervention étaient en rythme sinusal, contre 18% dans le groupe témoin (P <0,001). Toujours des mêmes auteurs australiens, l'étude CARDIO-FIT a combiné la gestion des facteurs de risque avec un programme d'exercices sur mesure 3 à 5 jours/semaine (60-200min), d'intensité légère à modérée (21) (Figure 2). Les patients ont débuté l'étude par la réalisation d'un test d'effort pour déterminer leur capacité physique (MET ou équivalents métaboliques de pointe).

Figure 2. Adaptée de la référence 4



Leur aptitude cardiorespiratoire a été classée comme suit: faible (<85%), adéquate (86% à 100%) et élevée (> 100%). Une amélioration de la capacité physique s'exprimait par une augmentation d'au moins 2 METS.

La survie sans arythmie était la plus importante chez les patients ayant une grande capacité cardiorespiratoire. Par ailleurs, tant le nombre de FA, que l'intensité des symptômes étaient dépendants de l'amélioration physique obtenue au bout de la prise en charge. Ainsi ceux qui amélioraient leur score de 2 METS ou plus étaient plus souvent indemnes de FA. L'effet bénéfique de la perte de poids s'explique e.a. par la diminution du volume auriculaire gauche et de l'épaisseur du ventricule gauche conséquences de la perte de poids. La prise en charge de l'obésité ne se limite pas à la perte de masse corporelle mais permet un contrôle optimal des autres facteurs de risque cardio-vasculaires (Figures 3 et 4). La gestion des facteurs de risque demande une approche multidisciplinaire, donc de l'organisation, des efforts de la part de tous, au sein d'un véritable team qui coache les patients sur des périodes prolongées (Figure 2). Cela comprend e.a. des consultations trimestrielles pour faciliter les objectifs suivants :

- perte de poids d'au moins 10%;
- exercice d'intensité modérée fréquente (jusqu'à 250 min/semaine si possible);
- réduction des lipides avec cholestérol LDL<100 mg/dl;
- contrôle glycémique optimal avec HbA1c ≤6,5%;

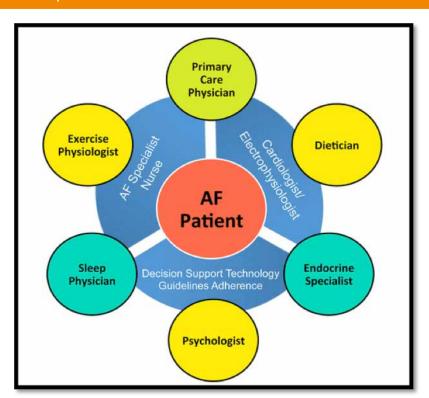
- pression artérielle <130/80 mmHg;
- SAS: C-PAP, indice d'apnée-hypopnée> 30/h ou> 20/h en présence d'hypertension résistante ou de somnolence diurne;
- arrêt complet du tabagisme;
- consommation d'alcool <30 g/semaine ou de préférence abstinence.

COMPLIANCE THÉRAPEUTIQUE

INTRODUCTION

Le but ultime de tout traitement médical prescrit est d'obtenir les meilleurs résultats possibles chez le patient traité. Cependant, malgré toutes les meilleures intentions du monde et le temps consacré de la part des professionnels de la santé, les « résultats attendus » ne sont jamais atteints si les patients « oublient » de se conformer au traitement prescrit. Mauvaise compréhension, crainte ou désintérêt du patient pour sa maladie peuvent avoir des effets graves et préjudiciables sur le pronostic de son affection. La non compliance thérapeutique est directement associée à de mauvais résultats thérapeutiques chez les patients atteints de diabète, d'épilepsie, de SIDA d'asthme, de tuberculose, d'hypertension et de transplantations d'organes (22). Chez les patients hypertendus, la mauvaise observance du





Aggressive risk factor management Weight management and exercise Hyperlipidaemia Obstructive sleep apnoea · Initial target: >10% weight loss Hypertension · Final target: BMI · Initial lifestyle <27 kg/m² · Overnight sleep measures study Diabetes Avoid weight · At 3 months: · Home BP diary: fluctuation · CPAP if AHI ≥30; Start statins if LDL 2-3x daily

or ≥20/h with

somnolence

adherence:

regular CPAP

machine data

Smoking cessation & alcohol abstinence (or reduction to 30 g per week)

download

daytime

Check

resistant HT or

· Reduce salt

· Start ACEI or

<130/80 mmHg

<200/100 mmHg

(at peak exercise)

ARB

· Target:

(at rest)

traitement est la première cause d'un mauvais équilibre de la pression artérielle ce qui augmente en retour considérablement le risque d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'arythmies et d'insuffisance rénale (23).

D'une façon générale, il faudra :

Figure 4.

· Exercise:

30 minutes for

3-4x per week

to 250 minutes

Increase up

per week

Adaptée de la référence 22

>2.6 mmol/L

>2.6 mmol/L

· Start fibrates if

TG >5.6 mmol/L

· Add fibrates if TG

- simplifier le schéma thérapeutique;
- adapter le schéma à chaque patient : individualiser la prescription;
- questionner lors de chaque contact sur l'adhérence, les effets secondaires;
- impliquer le patient dans le schéma thérapeutique;
- donner des explications claires;
- utiliser les stratégies comportementales.

En rythmologie, se conformer aux prescriptions implique non seulement l'observance du traitement antiarythmique, mais aussi anticoagulant (en cas de FA). Cette compliance doit s'accompagner d'une meilleure hygiène de vie, un bon régime alimentaire, de l'exercice ou des changements de style de vie comme démontré dans la première partie de cet article.

ANTIARYTHMIQUES

Glucose

Lifestyle

measures

At 3 months:

Metformin if

HbA1c >6.5%

Diabetes clinic or

endocrine review

tolerance test

Les médicaments antiarythmiques restent une des pierres angulaires dans le traitement des arythmies. Toutefois les patients qui les reçoivent sont typiquement des "cibles mobiles", parfois intolérants, parfois résistants, parfois non compliants vis-à-vis du traitement prescrit. Respecter les indications/contre-indications, choisir selon le patient et sa maladie des médicaments qui sont à la fois « faciles » et bien tolérés, voilà une partie de la clé du succès.

- Le dosage : 1x/j disponible
 - » Anticalciques ralentisseurs (Verapamil), bétabloquants (Atenomlol)
 - » Apocard[®]
 - » Cordarone®
- · La tolérance
 - 80-85% des patients qui prennent la flécaïnide ou la propafénone tolèrent bien leur traitement.
 - » Les hommes plus âgés vont probablement être intolérants à
 - Disopyramide
 - Effets anticholinergiques: propension à provoquer un prostatisme.

- Quinidine (out of market)
 - Les patients souffrant de troubles gastrointestinaux chroniques et / ou la diarrhée sont moins susceptibles de tolérer la quinidine.
- Respect des contre-indications
 - » Une mise en garde évidente concerne certains médicaments qui doivent être évités en toutes circonstances
 - Toxicité cardiovasculaire plus grave chez les patients dont la fonction ou la conduction ventriculaire gauche est déprimée
 - Médicaments avec des propriétés inotropes négatives (altération de l'hémodynamique) telles que le disopyramide, flécaïnide, et propafénone devraient être évités.
 - Les antiarythmiques ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire ne devraient pas être utilisés ou alors avec grande prudence chez les patients ayant une conduction anormale.
- Tenir compte du métabolisme des médicaments/ interactions
 - » L'excrétion de digoxine est principalement rénale, et il est bien connu que la dysfonction rénale est un facteur de risque majeur pour la toxicité de la digoxine.
 - » Le sotalol est également largement éliminé par les reins, et nécessite d'importantes réductions de dose en présence d'insuffisance rénale. Danger du QT long, en particulier si associé à une hypokaliémie.

ANTICOAGULATION

Dois-je prendre mon traitement?

Bonne question, mainte fois entendue dans le cabinet de consultation. Cette question taraude les patients souvent après avoir pris connaissance dans la presse que certains traitements sont chers, inutiles ou dangereux, comme ils ont pu le lire en 2017, où sous le titre « Les anticoagulants jugés chers et inefficaces » F. Soumois du Soir écrivait sur le rapport du KCE : « Facturées dix fois plus cher, les nouvelles molécules seraient d'une action hasardeuse » (24). Difficile par après de rendre la confiance au patient. Or si le patient est convaincu du réel avantage de prendre son anticoagulant (ATCO), il le fera. Par ailleurs, tant la considération du patient que celle de son médecin sont susceptibles de jouer un rôle dans l'adhérence thérapeutique. Si le patient

comprend les risques d'AVC lors d'un passage en FA, il devrait en toute logique suivre à la lettre la prescription. Une étude a quantifié l'impact du risque d'AVC sur le rapport qu'entretiennent les patients avec leurs ATCO (25).

- 83% considéraient qu'un AVC majeur était égal ou pire que la mort.
- 10% des patients estimaient que s'ils étaient victimes d'un AVC, ce dernier diminuerait leur qualité de vie de façon très modérée (moins de 50%).

Avoir pris le temps d'expliquer la relation FA-AVC est un des éléments fondateurs de la compliance thérapeutique.

Quel anticoagulant me convient le plus?

1) La warfarine

Discuter de warfarine avec les patients est parfois très désarçonnant, tant le vécu peut être variable. Un grand nombre de patients supposés être sous warfarine finalement ne la prennent pas, d'autres qui devraient la prendre ne la reçoivent pas. Torts partagés! Pourquoi? Selon l'étude de Gage (26), la majorité des patients considèrent que la prophylaxie de l'AVC avec la warfarine n'a pratiquement aucun impact négatif sur leur qualité de vie (du moins pas plus que l'utilisation de l'aspirine). Toutefois, 16% des patients ont estimé que leur qualité de vie sous l'ATCO était profondément affectée. Un autre essai mais randomisé cette fois a examiné l'impact de l'AVK sur la qualité de vie (27). Les résultats sont intéressants.:

- selon 11%: « prendre la warfarine restreint mon style de vie »;
- selon 22% : «je m'inquiète beaucoup des effets secondaires de la warfarine » ;
- selon 3% : « si je ne prenais pas de warfarine, je ferais plus d'exercice ».

Nombre de facteurs expliquent donc la non adhérence au traitement. À nouveau, prendre le temps de parler avec le patient est un moment essentiel dans la consultation. Si dans l'ensemble, aucune différence significative dans la qualité de vie globale n'a été observée entre les patients traités par warfarine et ceux qui ne l'étaient pas, les auteurs ont noté que les complications hémorragiques vécues par certains entraînaient une détérioration de la perception de leur santé. Au Royaume-Uni, des études portant sur des patients âgés (> 75 ans) ont mesuré la qualité de vie avant et 6 mois après le début du traitement par warfarine sans pouvoir démontrer un impact sur leur QOL pour autant qu'ils ne saignent pas! Dans une autre étude, concernant des patients atteints de fibrillation auriculaire sous warfarine aucun point négatif n'était observé concernant « l'impact sur la vie quotidienne » et « la satisfaction des patients », les auteurs constatant que, dans la plupart des cas, la warfarine était bien tolérée. En fait la qualité de vie semblait davantage influencée par les comorbidités sous-jacentes du patient (28). Ceci dit la persistance thérapeutique n'a pas toujours été exceptionnelle. Dans ACTIVE W, des patients ont été randomisés sous warfarine versus clopidogrel plus aspirine (29). Le risque cumulatif d'arrêt définitif n'était que de 7,8% pour l'anticoagulation orale contre 13,8% pour le traitement par antiagrégants. Dans l'étude BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Trial of the Aged*), à 2.7 ans en moyenne, 33% des patients âgés randomisés sous warfarine ont arrêté le traitement, contre 24% des patients randomisés à l'aspirine (30). Les facteurs qui prédisent la non observance du traitement sont :

- l'âge : les plus jeunes ;
- le sexe masculin;
- comorbidités;
 - Un moindre risque d'AVC confère une plus mauvaise observance.
 - > Altération des fonctions cognitives.
 - Evénements hémorragiques.
- la pauvreté et le manque de soutien ;
- alcool/drogues

2) Les NOAC

Une abondante littérature concernant les nouveaux anticoagulants inonde Pubmed. Les nouveaux anticoagulants ou NOAC, tels que les inhibiteurs directs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa, sont probablement les meilleures alternatives à la warfarine. Le plus grand avantage est le dosage fixe (pour un patient donné) sans nécessité de monitoring thérapeutique. Est-ce une supériorité pour autant en termes de compliance ? De fait les NOAC sont moins susceptibles d'être interrompus, car il n'y a pas besoin de surveillance de l'INR, ils ont un régime posologique stable, moins d'interactions avec d'autres médicaments. Étonnamment, des études ont montré que la non-adhérence à ces nouvelles molécules n'atteint parfois que 50% si <u>aucune mesure spéciale</u> (= éducative) n'est prise (31). Selon l'essai SPORTIF III testant le ximegalatran vs la warfarine (32), alors que le ximélagatran était pris deux fois par jour à des doses fixes, 18% ont arrêté prématurément ce traitement contre 14% avec la warfarine! Toutefois, l'essai SPORTIF V n'a quant à lui trouvé aucune différence significative dans la proportion de patients qui arrêtaient le traitement (10,6% dans le groupe warfarine contre 10,0%) (33). Dans l'étude RE-LY, comparant le dabigatran (150 2x ou 110 2x), à la warfarine, l'AVK était stoppé dans 16,6% contre 21% pour le dabigatran (FU de 2 ans en moyenne)! Dans une étude récente, la compliance globale lors de la prise de rivaroxaban était plus optimiste et atteignait 84,1% à 6 mois, et de 80,3% à 12 mois (34). La « non compliance » était associée à un plus grand nombre de médicaments à prendre, de maladies connexes et à l'obésité.

EN CONCLUSION

Arythmies et facteurs de risque sont bel et bien associés. Les recommandations sont simples puisqu'il faut encourager le contrôle des facteurs *modifiables* pour ensuite optimaliser la prise en charge du trouble du rythme en particulier la FA. La stratégie la plus efficace et actuellement recommandée est l'intégration dans le schéma thérapeutique de professionnels venants d'horizons aussi divers que la pneumologie, l'endocrinologie, la réadaptation cardiaque. Par ailleurs, renforcer la compréhension qu'a le patient de sa maladie et de son traitement est la meilleure garantie pour s'assurer d'une bonne compliance et d'un suivi strict des recommandations faites par le cardiologue.

RÉFÉRENCES

- C. Scavée. Rythme cardiaque, rythme de vie. Livre publié aux Edition Mardaga, mai 2018.
- 2 Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129:837–847.
- 3 http://www.monrythmecardiaque.be/voorkamerfibrillatie.php.
- 4 Idem aue 1
- 5 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri Smet al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271:840–844.
- 6 https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/bitstream/2440/96728/3/02whole.pdf
- Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. Am Heart J. 2008;155(2):310-315.
- 8 Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol. 1998;82(8A):2N-9N.
- 9 Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. Circulation. 1998;98(2):140-148.
- Müller P, Grabowski C, Schiedat F, et al. Reverse remodeling of the atria after treatment of obstructive sleep apnoea with continuous positive airway pressure: evidence from electro-mechanical and endocrine markers. Heart Lung Circ. 2016;25:53– 60.
- 11 Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;57(4): 427-436.
- Marcus GM, Smith LM, Whiteman D, et al. Alcohol intake is significantly associated with atrial flutter in patients under 60 years of age and a shorter right atrial effective refractory period. Pacing Clin Electrophysiol. 2008;31(3):266-272.
- 13 Gallagher C. *et al.* Alcohol and incident atrial fibrillation A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 246 (2017) 46–52.
- 14 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, *et al*. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271(11):840-844.
- 15 Wang TJ, PariseH, Levy D, *et al*. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2004;292(20):2471-2477.

- 16 Dimitri H, Ng M, Brooks AG, *et al*. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2012;9(3):321-327.
- 17 Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:2692–9.
- Stewart S, Ball J, Horowitz JD, et al. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2015;385:775–84.
- 19 Pathak R. et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort. J Am Coll Cardiol 2015:65:2159–69.
- 20 Pathak RK, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the AR-REST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol 2014;64(21):2222–2231.
- 21 R. Pathak, A. Elliott et al. Impact of CARDIO respiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation The CARDIO-FIT Study. J Am Coll Cardiol 2015;66:985–96.
- 22 Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2008;4(1):269-286.
- 23 Idem
- 24 http://plus.lesoir.be/76718/article/2017-01-09/les-anticoagulants-juges-chers-et-inefficaces
- 25 Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. Arch Intern Med. 1996 Sep 9; 156(16):1829-36.
- 26 Idem que 25.
- 27 Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA et al The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med. 1991 Oct; 151(10):1944-9.

- 28 Dantas GC, Thompson BV, Manson JA, et al. Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family practice. BMC Fam Pract. 2004 Jul 21; 5:15.
- 29 Connolly S, Pogue J, Hart R. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (AC-TIVE W): a randomised controlled trial. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Lancet. 2006 Jun 10; 367(9526):1903-12
- 30 Singer DE, Hughes RA, et al. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med. 1990 Nov 29; 323(22):1505-11.
- 31 Ten Cate H. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! Thromb J. 2013 Jun 28; 11(1):8.
- 32 Olsson SB, Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet. 2003 Nov 22; 362(9397):1691-8.
- 33 Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators: Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA. 2005 Feb 9; 293(6):690-8.
- 84 Márquez-Contreras E, Martell-Carlos N. Therapeutic compliance with rivaroxaban in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: CUMRIVAFA study. Curr Med Res Opin. 2016 Dec;32(12):2013-2020.

CENTRE DE MEDECINE SEXUELLE

CONGRÈS 2018 - CHU UCL NAMUR - SITE GODINNE

SOMMAIRE

Parler ou pas de sexualité à nos patients?

Armand Lequeux, gynécologue et sexologue

Comment aborder la sexualité avec un homme?

Marcelo Di Gregorio MD, Francis Lorge MD, Christine Reynaert MD, Nathalie Michaux MD

Comment aborder la sexualité avec une femme en consultation médicale?

Nathalie Michaux, Maria-Laura Marotta, Marcello Di Gregorio, Christine Reynaert

Comment aborder la sexualité avec un couple?

Christine Reynaert, Thomas Dubois, Marcello Di Gregorio, Nathalie Michaux

Cancer et sexualité

Marie Nuytten, Laurence Faugeras, Lionel D'Hondt

Vie affective, relationnelle et sexuelle des personnes en situation de handicap :

quelles ressources pour s'informer et informer?

Virginie Koopmans, Marie-Aude Moreau, Joëlle Berrewaerts, Nathalie Michaux

CONGRÈS DU CENTRE DE MÉDECINE SEXUELLE DU CHU UCL – NAMUR – SITE GODINNE « MÉDECINE ET SEXUALITÉ : INDISPENSABLE RENCONTRE ? »



Le Centre de Médecine Sexuelle (CMS) du site Godinne du CHU UCL NAMUR est une plateforme qui regroupe des Médecins-Sexologues ainsi que des Médecins Spécialistes et des psychologues prenant en charge des problématiques sexuelles dans le cadre de leur pratique clinique à Godinne. Nous poursuivons trois buts :

- Offrir une prise en charge spécialisée et éventuellement multidisciplinaire de tout trouble sexuel.
- Collaborer de manière privilégiée avec la Faculté de Médecine et l'Ecole de Sexologie de l'UCL pour l'enseignement et la recherche.
- Constituer un centre de référence, à disposition de tout professionnel de la santé avec également des objectifs en termes d'information et de sensibilisation.

C'est dans ce cadre que nous avons organisé, le 24 mars 2018, un congrès dont le titre posait une question : Médecine et Sexualité, indispensable rencontre ? Le public ciblé était tout médecin, généraliste ou spécialiste, qui souhaitait intégrer davantage la sexologie dans sa pratique clinique.

Ce qui a motivé le choix de ce thème est le constat suivant :

Le concept de santé sexuelle a été établi par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1972 comme étant « un état de bien-être physique, mental et social dans le domaine de la sexualité. Elle requiert une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles ainsi que la possibilité d'avoir des expériences sexuelles qui soient sources de plaisir et sans risque, libres de toute coercition, discrimination ou violence ». Quel que soit le domaine de la santé étudié, toutes les études obtiennent les mêmes résultats : les médecins sont convaincus que la santé sexuelle fait partie de la santé et les patients souhaiteraient que leur médecin leur parle davantage de leur vie sexuelle. Ainsi, pour tous, OMS, professionnels de la santé et patients, il est admis que la santé sexuelle fait partie intégrante de la santé.

Pourtant, seulement 10% des patients présentant une plainte sexuelle en parlent à un professionnel de la santé. Nous faisons donc le constat que la vie sexuelle est un sujet trop peu souvent abordé en consultation médicale générale ou spécialisée, y compris dans les situations cliniques où l'on sait que des répercussions sexuelles sont fréquentes comme par exemple, le cancer de la prostate, le cancer du sein, la douleur chronique, la dépression, la procréation médicalement assistée, les situations de handicap,...

Les obstacles à l'évocation de la sexualité en consultation rapportés par les médecins sont, d'une part, le fait que le sujet n'est pas abordé par le patient, la peur d'être intrusif, de gêner et d'autre part le manque de formation, le manque d'outils, de ressources, le manque de temps, le manque de réseau (vers qui orienter). Les premiers obstacles évoqués pourraient paraître surprenant, en effet, avoir des relations sexuelles est un acte naturel, quasi universel, banalisé dans tous les médias. Mais bien sûr, notre propre sexualité est intime. Pour intégrer la santé sexuelle de nos patients dans la prise en charge de leur santé au sens global du terme, l'enjeu va donc être de franchir cette barrière de l'intimité. C'est à la fois très complexe mais aussi à la portée de tout soignant. Cela exige du respect et du professionnalisme. La particularité de l'interaction médecin-patient peut y aider. Les obstacles évoqués ensuite, comme le manque de formation, d'outils,... nous ont donné l'envie d'organiser un congrès axé sur la pratique clinique.

IL fût constitué de six exposés :

- « Comment aborder la sexualité avec un homme ? » par Dr Marcello Digregorio, Urologue
- « Comment aborder la sexualité avec une femme ? » par Dr Nathalie Michaux, Gynécologue et Sexologue
- « Comment aborder la sexualité avec un couple? » par Prof Christine Reynaert, Psychiatre et Sexologue
- « Est-ce éthique de ne pas parler de sexualité à nos patients ? » par Prof Armand Lequeux, Gynécologue et Sexologue
- « Cancer et sexualité » par Prof Lionel D'Hondt, Oncologue et Madame Marie Nuytten, Infirmière Coordinatrice d'Oncologie
- « Quelles ressources pour aborder la vie affective, relationnelle et sexuelle des personnes handicapées? » par Mme Virginie Koopmans, Sexologue et Mme Joelle Berrewaerts, Psychologue (Centre de ressources handicap et sexualité)

Le but du congrès était donc d'une part de sensibiliser les médecins à l'importance d'intégrer la santé sexuelle dans leur pratique clinique quotidienne et d'autre part de leur donner des outils cliniques concrets pour le faire. Le succès du congrès et les interactions très riches qui ont eu lieu au cours de celui-ci nous encouragent à continuer à œuvrer afin que la sexologie clinique entre davantage au cœur de nos préoccupations médicales pour le bien-être global de nos patients.

Dr Nathalie Michaux

Coordinatrice du Centre de Médecine Sexuelle du CHU UCL NAMUR Site Godinne

POINT DE VUE ÉTHIOUE

Professeur Armand Lequeux, gynécologue et sexologue

PARLER OU PAS DE SEXUALITÉ À NOS PATIENTS?

Écouter nos patients qui nous parlent de leur sexualité, entendre leurs plaintes et prendre le temps de répondre à leurs questions : il s'agit bien là d'une évidence et d'un devoir qui s'imposent à nous dans notre activité professionnelle. Par contre, savoir s'il est bon ou pas que le thème de la sexualité soit abordé à l'initiative du médecin demande une réponse plus nuancée que nous allons tenter d'éclairer à l'aide de quatre grands principes de l'éthique médicale : l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice.

Mon patient est un adulte responsable, je respecte son autonomie. S'il ne me demande rien, je ne parle pas de sexualité. Que voici une attitude reposante et sensée! D'accord, mais son <u>autonomie</u> est-elle éclairée? Monsieur Dupont sait-il que ses pannes érectiles récentes pourraient être en rapport avec l'usage des bêtabloquants que je lui ai prescrit? Madame Durant connait-elle l'existence d'anorgasmies sous sérotoninergiques? Ma discrétion silencieuse respecte leur autonomie, mais risque de porter atteinte à leur épanouissement sexuel.

Le principe de <u>bienveillance</u> nous aide à poursuivre notre réflexion. Les bonnes raisons de parler de sexualité avec nos patients ne manquent pas à bien des égards. Une consultation axée sur la fonction cardio-vasculaire devrait inclure des questions sur la qualité des érections quand on sait que leur faiblesse est un signe avant-coureur de pathologie coronarienne. Les gynécologues doivent à l'évidence évoquer l'existence d'une dyspareunie profonde s'ils soupçonnent une endométriose. On ne peut pas raisonnablement passer en revue les méfaits du tabac sans évoquer sa toxicité sur la fonction sexuelle masculine et féminine. Un chirurgien bienveillant doit anticiper les problèmes sexuels que peuvent rencontrer ses patients après chirurgie de la prostate ou du carrefour aortique. Les exemples abondent.

Le principe de <u>non-malfaisance</u> nous rappelle l'importance de la confidentialité. À l'heure de l'informatisation généralisée des dossiers médicaux, il convient de rester vigilant. Je ne suis pas certain qu'un patient qui confierait à un médecin particulier l'information selon laquelle il connait régulièrement des rencontres sexuelles anonymes avec d'autres hommes apprécierait que cette information soit accessible à tous les médecins qu'il consultera ensuite, malgré l'existence du secret médical partagé. Il convient par ailleurs d'éviter que certaines questions soient ressenties comme intrusives par nos patients. *Qu'en est-il de votre satisfaction sexuelle ? Et lorsque vous vous masturbez ?* Ces questions seront acceptables pour certains et intolérables pour d'autres. Nous devons à l'évidence nous adapter à nos patients, à leur langage et à leur sensibilité.

Enfin le principe de <u>justice</u> vient également interroger notre éthique médicale. Dans un monde idéal, nous devrions accorder la même attention à chacun de nos patients, qu'il nous paraisse sympathique ou pas, que nous soyons ou pas de belle humeur ce jour-là! Reconnaissons que dans la vie réelle c'est plus souvent un but à atteindre qu'une évidence accomplie, mais il est bon que nous restions éveillés face à l'exigence de ce principe. Décidément parler de sexualité avec nos patients demande des qualités d'écoute, de respect, de compétence et de disponibilité que nous n'aurons jamais fini de nous souhaiter les uns aux autres.

Bibliographie

Ethique médicale: L'engagement nécessaire. Louis Roy. Ed L'Harmattan. 2010.

Louvain Med 2018; 137 (8): 468-476

Comment aborder la sexualité avec un homme?

Marcelo Di Gregorio MD¹, Francis Lorge MD¹, Christine Reynaert MD², Nathalie Michaux MD³

How to address sexuality with a man?

Communicating with the patient during a sexological consultation is a delicate task that requires a specific approach. The first difficulty in managing a sexual problem is to get the issue on the table. Patients visit their physician because of problems concerning sexuality/ sexual activity and their consequences. The question is whether general practitioners prefer to avoid answering these questions or if they are willing to respond actively. If so, to what extent are they able to answer the patient's question? And would they agree to attend specific training courses and to work in collaboration with specialists within a network system. This work's aim was to provide tools for acquiring and mastering specific medical knowledge and practical skills regarding male sexual disorders (erectile dysfunction, ejaculation and libido disorders) and to facilitate the acquisition of communication skills for the consultation (doctor / patient relationship).

KEY WORDS

Male sexuality, sexual disorders, erectile dysfunction, ejaculation disorders

La communication avec le patient lors d'une consultation de sexologie est un sujet sensible qui demande une approche spécifique. La difficulté première dans la prise en charge d'un problème sexuel est de...réussir à aborder le sujet.

Le patient a des demandes concernant des problèmes touchant de près ou de loin à la sexualité, l'activité sexuelle et ses conséquences. La question et de savoir si les médecins généralistes préfèrent éviter d'avoir à répondre à des questions concernant ce sujet ou s'ils souhaitent y répondre activement. Si c'est le cas : dans quelle mesure sont-ils capables d'y répondre et éventuellement sont-ils prêts à s'engager dans des formations dans ces domaines et sont-ils disposés à travailler en collaboration avec des spécialistes dans un système de réseaux. Le but de ce travail est de donner des outils pour l'acquisition et la maîtrise d'un ensemble de connaissances et de pratiques médicales concernant les troubles sexuels masculins (dysfonctions sexuelles érectiles, troubles de l'éjaculation et de la libido) et d'acquérir une maîtrise de communication au sens de la consultation. (Relation médecin/patient).

Que savons-nous à ce propos?

La littérature montre que les patients jugent qu'ils ne reçoivent pas assez d'aide de la part de leur médecin traitant en ce qui concerne leurs troubles sexuels. Souvent, ils craignent d'aborder le sujet de la sexualité et attendent de lui qu'il le fasse davantage. Cependant, en pratique, les médecins se sentent en difficulté pour aborder le sujet, surtout avec les hommes.

Que nous apporte cet article?

Il nous apporte des stratégies de communication. Elles permettent d'adopter certaines attitudes et d'utiliser des questions standardisées pour faciliter l'approche du sujet. Des outils de communication, des concepts et des algorithmes pour que le médecin généraliste se sente confortable et en toute confiance pour discuter des différents troubles sexuels.

What is already known about the topic?

As illustrated in the literature, patients feel that they do not receive enough support from their attending physician regarding their sexual disorders. They are often afraid to address sexuality issues and expect him to be more open towards this subject. However, in practice, physicians have difficulties in approaching the subject, especially with men.

What does this article bring up for us?

This article provides the reader with communication strategies for adopting certain attitudes and using standardized questions to facilitate the approach of the subject. It also presents communication tools as well as concepts and algorithms so that the general practitioner feels comfortable and confident when discussing different sexual disorders.

INTRODUCTION

Les sentiments amoureux et l'épanouissement sexuel ne vont pas systématiquement de pair.

L'Harmonie sexuelle entre deux partenaires présente différents processus :

- 1. Période d'apprentissage : découverte, échange des émotions, désir d'expériences communes, complicité, plaisir sexuel pour soi mais également à travers l'autre.
- Difficultés multiples : éducation, mauvaise expérience, peur de vexer l'autre, manque de confiance en soi, autocensure.
- Communiquer les difficultés: chercher une manière de vaincre le problème (si le problème persiste, risque de frustration au sein du couple et déstabilisation de la relation).
- 4. Consacrer du temps à parler : des éléments positifs et des difficultés

LA SPÉCIALISATION INFORMELLE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES SUR L'ABORD DE LA SEXUALITÉ

Les médecins généralistes construisent et organisent de façon sélective leur pratique professionnelle mais la sexualité est un domaine d'activité pour lequel ils n'ont pas reçu de formation spécifique L'abord de la sexualité s'inscrit de façon sélective dans le cadre de la pratique actuelle de la médecine générale. Cette sélectivité est fondée sur des critères psychosociaux plus que sur des critères médicaux ou de santé publique. La difficulté première dans la prise en charge d'un problème sexuel est de...réussir à aborder le sujet (1). L'ensemble des médecins généralistes est confronté dans sa pratique à des demandes et à des problèmes concernant de près ou de loin la sexualité, l'activité sexuelle et ses conséquences. La question est de savoir si les médecins généralistes préfèrent éviter d'avoir à répondre à des questions concernant ce sujet ou s'ils souhaitent y répondre activement. Si tel est le cas, selon quelles modalités sont-ils en mesure d'y répondre et éventuellement de s'engager dans des formations dans ces domaines et d'être disposés à travailler en collaboration avec des spécialistes dans un système de réseaux.

La médicalisation de la sexualité s'est développée sur la base de la distinction entre deux dimensions du processus :

- 1. L'appropriation de la sexualité : acquisition et maîtrise d'un ensemble de connaissances et de pratiques médicales concernant des organes de fonctions et des traitements « Le sexe » et la capacité à les aborder dans la consultation médicale. (Conception médicale de la sexualité)
- 2. La spécialisation des médecins : acquisition de la maîtrise des processus de communications qui se déroulent au sens de la consultation. (Relation médecin/ patient).

L'ABORD DE LA SEXUALITÉ

Déroulement de la consultation : types de patients reçus ; les pathologies abordées ; les types des prescriptions ; la collaboration avec des spécialistes.

<u>Types de patients reçus</u>: jeunes, adultes, seniors, paraplégiques, post chirurgie du petit bassin.

Les pathologies abordées sont :

- Troubles de l'érection : dysfonction sexuelle érectile psychogène, dysfonction sexuelle érectile organique, dysfonction sexuelle érectile mixte
- Troubles de l'éjaculation, orgasme: éjaculation précoce; éjaculation retardée; anéjaculation;
- Troubles de la libido

LES TROUBLES DE L'ÉRECTION

Les troubles érectiles les plus fréquents sont des dysfonctions sexuelles masculines. La difficulté du patient est de pouvoir exprimer le sujet car il est délicat à aborder et l'interlocuteur n'est pas toujours bien défini (médecin généraliste ou spécialiste, urologue, andrologue, endocrinologue, psychothérapeute ou encore un sexologue). Dans une première approche, c'est le médecin généraliste qui est le plus indiqué car il est le plus proche du patient, sa personne de confiance; il connait son histoire clinique, son traitement et ses pathologies. Le patient reçoit des informations objectives sur sa maladie et des consignes thérapeutiques. Les éléments clés de cette consultation sont l'écoute, le dialogue et parfois, si possible, la prise en charge du couple. Un bilan physique, organique et psychologique est indispensable. Le premier objectif est de traiter les facteurs de risque (obésité, tabac, alcool, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie). La dysfonction sexuelle érectile (DES) peut révéler la présence d'autres pathologies sous-jacentes chez l'homme comme une atteinte vasculaire systémique (coronarienne, carotidienne, ou des membres inférieurs) (2,3). La DES doit être considérée comme un signe d'alerte d'une maladie vasculaire silencieuse (4). C'est l'équivalent d'un test d'effort pathologique (3). Une autre pathologie très fréquente chez l'homme à partir de 50 ans est l'hypertrophie bénigne de la prostate (HPB). La DES a été significativement plus fréquente chez les hommes souffrant de symptômes du bas appareil urinaire (LUTS, lower urinary tract symptoms) et vice-versa (5). Les difficultés d'érection ont été fortement liées à la sévérité des symptômes urinaires indépendamment de l'âge et des comorbidités (6,7). La première attitude thérapeutique consiste à corriger les facteurs de risque (alimentation dite méditerranéenne, activité physique, arrêt ou diminution des facteurs toxiques (tabac, alcool); adapter les traitements potentialisateurs d'une DSE (antihypertenseurs, hypocholestérolémiants, neuroleptiques, antidépresseurs, antidiabétiques oraux, traitements hormonaux, analogues LHRH, inhibiteurs de la 5 α réductase (Finastéride, Dutastéride) pour le traitement de la HPB)) (8). Les options thérapeutiques spécifiques dépendent des caractéristiques et de la gravite de la DES. Actuellement, les alternatives thérapeutiques sont nombreuses (Figure 1) dans la majorité des cas le début du traitement est entamé par un inhibiteur de la 5 Phosphodiestérase (PDE-5). Ses caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. Quand le traitement devient plus spécifique, le travail en réseau avec des collègues spécialistes devient une aide précieuse (Andrologue, sexologue psychothérapeute, urologue, endocrinologue). Cependant, il existe d'autres alternatives telles que : la sexothérapie

Figure 1. Traitements pour la dysfonction sexuelle érectile

Options thérapeutiques : importance du dialogue

→ *Traitement Oraux*: Inhibiteurs de la 5-PDE5:

Sildénafil (Viagra); Vardénafil (Levitra, Verventi); Tadalafil (Cialis), Avanafil (Spedra)

- ➤ Suppositoires transurétraux : MUSE (Medicated Uretral System of Erection) Alprostadil
- → Crème d'application locale: Vytaros 3 mg/g crème (Alprostadil)
- → *Pompe à vide* (Vacuum)
- ➡ Injections intracaverneuses: Papavérine, Phentolamine, PG E2 (Caverject®), Trimix (association de Papavérine, Phentolamine et P6 E2)
- → **Prothèse pénienne :** (Semi-rigide, Flexible, 2, 3 composants)
- ➤ **Substitution androgénique :** (Testostérone) IM, patch transdermique, orale ou sublinguale.
- → Ondes de chock : Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy (Li-ESWT)

Traitement par implant cellules souches...?

avec des traitements comportementaux, injections intracaverneuses, des drogues vaso-actives (Papavérine, Phentolamine, Prostaglandine E₂), la pompe à vide (VACUUM), crèmes d'applications locales (Vytaros 3mg/gr crème), les suppositoires intra-urétraux ,MUSE (medicated urethral system of erection) à base d'Alprostadil, les prothèses péniennes (semi rigides ou flexibles à 2 ou 3 composants, ou une substitution androgénique (Testostérone) avec différents schémas de traitement; Shock Wave Therapy (Li-ESWT); traitement par implant de cellules souches (en programme de recherche).Un algorithme est proposé pour la prise en charge d'une DES (Figure 2).

LES TROUBLES DE L'ÉJACULATION, ORGASME

Parmi les autres problèmes de dysfonction sexuelle masculine (DSM) on retrouve les troubles de l'éjaculation dont le plus fréquent est l'éjaculation précoce ou prématurée; avec une prévalence élevée (1/2 à 2/3 au moins occasionnelle et 10% souvent ou tout le temps). Moins souvent, on retrouve l'anéjaculation: terme générique regroupant l'anorgasmie (anéjaculation sans orgasme) dont l'éjaculation tardive ou retardée est une forme mineure, l'éjaculation rétrograde, l'éjaculation sèche et l'éjaculation asthénique; avec une prévalence estimée entre 5 et 10% tout type confondu (9). Il s'agit de phénomènes de santé non négligeables avec un impact potentiel sur la sexualité, la fertilité du couple et la qualité de vie de l'homme.

ÉJACULATION PRÉMATURÉE

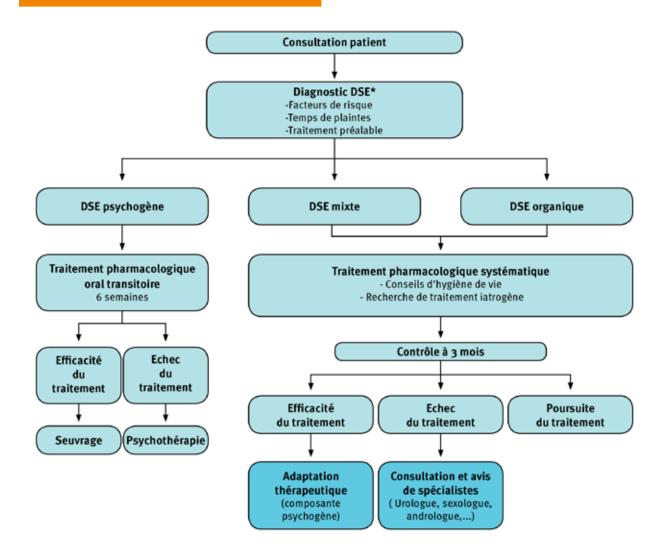
Le vécu et la fréquence de la EP reflètent en grande partie les mœurs d'une époque et /ou les valeurs d'une culture. Alfred Kinsey pensait que la EP n'était pas pathologique, et représentait plutôt une supériorité biologique. Dans le monde animal, plus une espèce est vulnérable, plus elle éjacule rapidement. Même l'histoire contribue à

Tableau 1. Types de molécules pour le traitement oraux de la dysfonction sexuel érectile

Traitement Caractéristique des inhibiteurs de la PDE-5

<u>.</u>					
Substance	Sildénafil Viagra° Verventi° 25, 50, 100 mg	Substance	Tadalafil Cialis® 5,10, 20 mg	Avanafil Spedra® 50, 100, 200 mg	
Début de l'effet (min)	25 – 60	15 – 36	16 – 30	15-30	
Durée d'action (h)	4 – 8	4 – 8	Jusqu'à 36	> 6 hrs	
Interaction avec repas riche et OH	Oui	Non	Non	Oui	
Stimulation sexuelle active nécessaire	Oui	Oui	Oui	Oui	
« Planification » de l'activité sexuelle	Oui	Oui	Non	Non	
Effets secondaires	Céphalées, vasodilatation, vision bleue (PDE6), rhinites	Céphalées, vasodilatation, rhinites, pyrosis	Rhinites, myalgies (PDE 11)	Maux de tête, bouffées vasomotrices, congestion nasale	

Figure 2. Algorithme de prise en charge d'une DSE



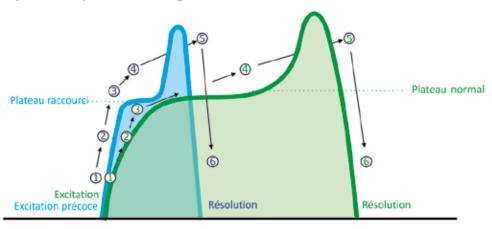
*Dysfonction Sexuelle Erectile

relativiser l'éjaculation prématurée chez l'homme ; dans l'antiquité par exemple, seule l'érection était valorisée et une fois que celle-ci était manifestée, cela rendait l'homme viril. « Durant des siècles, le fait d'éjaculer rapidement était synonyme de survie, viqueur et de virilité ». (Pendant le Moyen-Âge - Renaissance : L'éjaculation précoce n'était pas un problème) mais ... « Dans les années soixante avec la révolution sexuelle... le droit à l'orgasme et au plaisir On peut considérer qu'il y a une EP « Maladie » quand il s'agit d'un trouble structurel ayant toujours existé dans la vie sexuelle du sujet, qui se manifeste avec toutes les partenaires et en toutes circonstances et qui ne parait pas en rapport avec une psychopathologie particulière, ni avec des problèmes relationnels socio-professionnels ou conjugaux. (EP primaire). La définition de l'éjaculation prématurée (EP) n'est pas univoque. Trois critères sont importants à prendre en compte : la rapidité de survenue de l'éjaculation, l'absence de contrôle volontaire et la souffrance personnelle et/ou de la partenaire. Les experts de la 2^{ème} Consultation internationale sur les dysfonctions

sexuelles (Paris 2003) ont proposé la définition suivante : « L'éjaculation précoce est une éjaculation persistante ou récurrente avec une stimulation minimale avant, pendant ou peu après la pénétration, et avant que la personne ne le souhaite, sur laquelle la personne a peu ou pas de contrôle volontaire qui cause sa souffrance et / ou un dérangement ou détresse sur sa partenaire ». Des personnes qui se plaignent d'EP souhaitent parvenir à prolonger la durée de leurs activités sexuelles pour en améliorer la qualité et le confort tant pour soi-même que pour la partenaire. Le problème est le phénomène de perte d'érection après une éjaculation avec une période variable parfois longue de reprise des érections, période réfractaire (Figure 3) capable de permettre une pénétration et maintenir le rapport au moins jusqu'à ce que la partenaire arrive aussi à l'orgasme. Ce concept de problème de rapidité ne considère pas un possible dysfonctionnement sexuel féminin (par exemple difficulté de la partenaire à atteindre l'orgasme malgré des stimulations appropriées). Cela fait en partie reposer sur l'homme la responsabilité de l'orgasme féminin. Un élément aussi variable que l'orgasme de la femme, qui



Ejaculation rapide suivi d'un orgasme



- Temps
- 1 Stimulation sexuelle idéale
- 2 Tumescence pénienne
- 3 Erection pénienne élevée
- 4 Pénétration
- 5 Ejaculation suivie d'un orgasme
- 6 Détumescence post-éjaculatoire

dépend de sa structure, de sa motivation du moment et même de la façon dont l'homme l'a préparée rend la définition d'une EP peu précise. Chez l'homme aussi il y a des facteurs qui peuvent modifier la durée de la phase d'excitation tels que l'âge, le manque d'expérience sexuelle, la nouveauté de la partenaire et fréquence des rapports sexuels.

DIAGNOSTIC

L'EP peut être soit primaire soit secondaire selon qu'elle a toujours été présente ou qu'elle apparait après une période de fonctionnement sexuel normal. Il n'existe pas une définition universellement acceptée d'EP. Plusieurs textes et caractéristiques ont été énoncés :

- Éjaculation qui se produit chaque fois ou presque, avant ou au cours de la première minute qui suit la pénétration vaginale (ISSM (International Society for Sexual Medecine)).
- L'éjaculation peut survenir parfois avant même la pénétration vaginale. Éjaculation ante-porta
- Impossibilité de retarder l'éjaculation lors de quasi chaque tentative, avec des conséquences négatives pour l'individuet sa partenaire. Le critère de mesure pour les études cliniques est le IELT (Intravaginal ejaculation latency time), souvent utilisé en pharmacologie pour apprécier l'effet de certaines molécules, mesure chronométrique qui définit le temps entre le début de la pénétration vaginale et l'éjaculation intra-vaginale.

Dans la pratique clinique courante, il serait irréaliste d'exiger l'utilisation d'un chronomètre pour établir un diagnostic d'EP. La question se pose dès lors de la fiabilité des auto-estimations de durée rapportées par les patients.

Remarquons incidemment qu'en rapportant systématiquement le critère de rigidité aux durées de pénétration, on tend à réserver le diagnostic d'EP aux seules activités pénétratives voire aux seuls coïts hétérosexuels (10). On peut s'interroger sur une telle légitimité d'une telle restriction. Jern et Al. suggèrent en l'occurrence qu'à côté des mesures d'IELT, l'attention des chercheurs et des cliniciens se porte également sur celles de : OELT (« Oral sex ejaculatory time »), MELT ("masturbatory ejaculation time"), AELT (anal sex ejaculatory time") (11). Il n'y a pas de consensus sur une possible étiologie mais il existe des facteurs de risque. On connait l'implication des voies centrales sérotoninergiques dans le réflexe éjaculatoire (12). Il semble que les produits stimulants les récepteurs 5-HT2c retardent l'éjaculation tandis que ce qui agit sur les récepteurs 5-HT1a l'accélèrent. Les neurones dopaminergiques jouent aussi un rôle (13,14). Certains récepteurs de l'ocytocine pourraient aussi y participer (15,16). La sensibilité de ces systèmes neurophysiologiques est variable d'un individu à l'autre, en fonction notamment des facteurs génétiques. L'efficacité reconnue des traitements centrés sur les méthodes comportementales permet de soupçonner que la EP se doit moins à des apprentissages dysfonctionnels spécifiques qu'à un défaut d'apprentissage. L'anxiété est un facteur de risque de l'EP ; il s'agit d'une

anxiété situationnelle, sexuelle en l'occurrence. Elle a un effet accélérateur de l'éjaculation. Un autre facteur évoqué est la fréquence insuffisante d'éjaculations qui peut contribuer à réduire les délais d'éjaculation. Les influences culturelles interviennent aussi. Les gestes du plaisir se socialisent dans un contexte d'apprentissage varié de sorte que faire durer le coït n'a pas forcément d'importance universelle. Un délai supposé « normal » serait de : 9,6' moyenne pour un Européen ; 13' pour un Américain (Multi country concept évaluation and assessment of PE incidence study 2002). Une autre étude a montré que les durées objectives de pénétration ne diffèrent pas significativement en Europe et Etats-Unis, moyenne de 6'10. Les infections urogénitales, l'hyperthyroïdie, le sevrage de produits opiacés et la dysfonction sexuelle érectile sont une cause d'éjaculation précoce secondaire. Dans ce dernier cas on parle de « Pseudo éjaculation précose » car le raccourcissement du délai éjaculatoire survient soit par un effet d'empressement visant à compenser la perte érectile. Certaines affections neurologiques (neuropathies périphériques, affections médullaires, sclérose en plaque), l'excès pondéral, le sevrage de médicaments sérotoninergiques sont aussi une cause de EP secondaire.

ASPECT CLINIQUE: CONSÉQUENCE D'UNE EP

L'EP implique une réduction de la qualité de vie sexuelle ; baisse de l'auto-estime de soi et d'une dégradation générale de la qualité de vie de l'homme qui évite les relations sexuelles et se replie sur lui-même, sentiment d'échec et réticence à établir des nouvelles relations intimes. Sur les partenaires, il arrive une sensation d'auto-accusation, de frustration voire d'agressivité, répulsion et parfois adultère, altération de l'aspect psycho-relationnel du couple. Une absence de comportement alternatif au coït ou une réaction d'évitement sexuel peut déterminer la détresse du couple. Les hommes avec une EP, avant d'arriver à requérir une aide professionnelle, pratiquent des tests par eux-mêmes avec diverses techniques sensées les aider (alcool, drogues récréatives, pommades. Ils essaient des techniques d'interruption de stimulation sexuelle, tentent de se concentrer sur des pensées non-érotiques ou essayent l'éjaculation avant les rapports sexuels). Il se peut que les formes d'EP soient différentes chez les jeunes et les seniors : l'inexpérience serait un facteur dominant chez le jeune tandis que chez les seniors une DES serait davantage imputable.

TRAITEMENTS

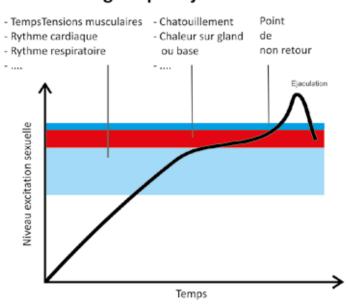
L'éjaculation prématurée est sous-diagnostiquée au quotidien. Les recommandations thérapeutiques de l'ISSM sont peu connues et suivies. Il n'existe aucun traitement de référence

Les traitements comportementaux (Sexual Conseling)

L'homme a des difficultés à apprécier le moment de paroxysme. (Figure 3). Le premier à avoir conçu et testé une technique comportementale à l'EP a été Semans en 1956, technique de la pause appelée « stop and start »: il est demandé à la partenaire de masturber le patient jusqu'à ce que celui-ci ressente une excitation proche de l'éjaculation. La stimulation est alors arrêtée « stop » jusqu'à ce que l'excitation ait sensiblement diminué, puis elle est reprise « start » et de nouveau arrêtée avant que ne survienne l'éjaculation. Le « stop -and-start » est ensuite appliqué en situation coïtale jusqu'à ce que l'homme accède là à un contrôle satisfaisant. En 1970, Master et Johnson ont modifié la technique de Semans en l'agrémentant lors de phase d'arrêt. Des pincements appliqués par la partenaire soit à la racine du pénis, soit sous la couronne du gland, procédure nommée « Squeeze technique », s'intégrait à un format thérapeutique plus large composé par des séances de psychoéducation et d'exercices de reconditionnement sensoriel appelés « sensate focus ». Le succès s'entend comme la possibilité pour l'homme de retarder l'éjaculation jusqu'à l'orgasme de sa partenaire. Cette procédure se combine avec des autres techniques (relaxation périnéale, relaxation générale, psychoéducation thérapie de groupe etc.). Le but de cette technique est de reconnaitre les sensations annoncant l'éjaculation avant qu'il ne soit trop tard et de retarder volontairement l'éjaculation de quelque manière que soit (Figure 4). Une approche un peu différente a été développée en 1996 au Québec par Desjardin et De Carufel, sexothérapie appelée « approche sexo-corporelle » : Ces deux sexologues ont suggéré une série de postures corporelles et des mouvements en contre-pied systématique de ceux qui caractérisent l'état d'excitation ; cette technique subordonne à un objectif général de modulation de l'excitation et des états corporels associés (postures, respiration, tension musculaire, mouvance corporelle), apprendre à bouger avec un minimum de tension musculaire.

Figure 4. Sensations pré-éjaculatoires

Signes pré-éjaculatoires



Hypnose thérapeutique

C'est une technique parfaitement reconnue, et régulièrement utilisée dans le cadre des thérapies brèves par de très nombreux psychiatres, psychologues et psychothérapeutes...Pendant une séance d'hypnose Ericksonienne, (méthode de Milton Erickson), vous êtes dans un état de profonde relaxation qui vous permet d'accéder à votre inconscient pour détruire ces blocages et les remplacer par des pensées positives et saines, qui vous aident à devenir plus confiants en vos capacités sexuelles.

La musicothérapie

Elle permet une rééducation efficace du reflexe éjaculatoire en conditionnant le sujet à ne jouir qu'à l'écoute d'une musique rapide survenant de plus en plus tardivement après la séquence de musique lente rythmant les mouvements intra-vaginaux.

Traitement pharmacologique

Traitements locaux

Il existe plusieurs types:

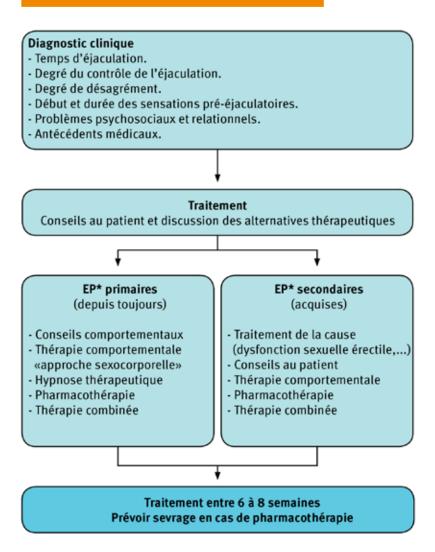
- Application sur le pénis de pommades ou de sprays anesthésiants. Aérosol Lidocaïne-Prilocaïne à appliquer sur le gland.
- Lubrifiants ou préservatifs tapissés à la Benzocaïne.
 Ces produits ne permettent pas la spontanéité, appliqués avant le rapport et génèrent une hypoesthésie intrinsèque au risque de se transmettre à la partenaire. Pour éviter ces inconvénients, il faut se rincer méticuleusement le pénis quelques minutes après l'application du produit et/ou utiliser un préservatif.

Les injections intra caverneuses de drogues vaso-actives: Papavérine 10-20 mg ou Prostaglandine E1 10 ou 20 g seules ou en association. Démarche qui n'est pas très étiopathogénique, masquant une éjaculation parfois toujours prématurée par une érection persistante (17). La chirurgie: Proposée par Tullii sur base d'une altération du réflexe bulbo -caverneux à l'électromyogramme, ce patient suit une neurectomie partielle du nerf dorsal du pénis. Avec des résultats mitigés (18), la chirurgie du frein de la verge a été proposée sans aucun succès.

Analgésiques opioïdes : Tramadol à la demande (Action centrale) (19). Activité agoniste modérée sur les récepteurs mµ opioïdes. Il bloque la recapture de la sérotonine et noradrénaline. Dosage de 50 mg à prendre 1 à 2 heures avant le rapport. Effets collatéraux : prurit, somnolence et perte de vigilance. Risque d'addiction en cas d'usage répété. C'est un médicament qui n'a pas l'autorisation (AMM) pour cette pathologie.

Inhibiteurs de la PDE5: l'hypothèse d'action de cette molécule est un mécanisme d'érections de meilleur qualité et persistantes malgré l'éjaculation. Cela permet de continuer le rapport jusqu'au plaisir du partenaire et permet également une désensibilisation de la verge qui permet l'allongement du temps éjaculatoire. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI): ils sont indiqués pour apaiser des états dépressifs et anxieux sévères ; ces produits provoquaient une série d'effets secondaires parmi lesquels un tassement de la réactivité sexuelle principalement des anéjaculations et des éjaculations retardées. Ces molécules ont été essayées pour le traitement de l'EP et comparées avec un placebo. Ils ont permis d'établir l'efficacité de la Paroxétine 10-40 mg, la Sertraline 50-200mg/j, la Fluoxétine 20-40mg/j, le Citalopram 24-40mg/J et un antidépresseur tricyclique, la Clomipramine -50mg/jour. Mais ces traitements ont leurs limites car retarder l'éjaculation n'équivaut pas nécessairement à la contrôler, ni à optimiser son plaisir sexuel. D'autre part, les effets collatéraux ne sont pas négligeables. (Nausées, vertiges, bouche sèche et même perte d'érection et de libido). Les effets psychotropes recherchés par les personnes déprimées peuvent devenir indésirables chez les sujets traités pour une EP. Enfin l'arrêt du traitement tend à s'accompagner à la fois d'un syndrome de sevrage et d'un retour du fonctionnement sexuel antérieur ou statu quo (pas de bénéfice à long terme) et son utilisation est hors autorisation de mise sur le marché. Récemment, une molécule sérotoninergique dotée d'une demi- vie nettement plus courte a fait preuve de son efficacité : la Dapoxetine (prise à la dose de 30 et 60 mg, à la demande, entre une à trois heures avant un rapport sexuel) permettant la multiplication presque par trois de la latence éjaculatoire. La performance est moindre qu'avec la Paroxétine en prise quotidienne mais l'utilisation est plus souple, avec moins d'effets collatéraux et l'arrêt de la médication ne semble pas s'accompagner de symptômes de sevrage. C'est l'unique molécule qui a l'autorisation de mise sur le marché à l'heure actuelle. Ce sont par le biais des traitements combinés avec médication et approche cognitivo-comportementale que l'on obtient une meilleure efficacité thérapeutique. Des études innovatrices sont en cours avec l'utilisation de champs électromagnétiques ; la neuro-modulation par radiofréquence pulsée (technique de désensibilisation nerveuse ordinairement employée dans les domaines de douleurs chroniques). Appliquée au nerf dorsal de la verge, elle permet d'allonger substantiellement la latence éjaculatoire 10. Les traitements cognitivo-comportementaux nécessitent en outre un investissement actif du patient dans le processus thérapeutique, ils ne sont pas toujours faciles à mettre en œuvre et ils requièrent souvent l'aide d'un intervenant spécialiste. De leur côté, les traitements pharmacologiques ont une action purement symptomatologique, ils sont certainement plus faciles à utiliser et permettent souvent de retarder l'éjaculation, mais ils font l'impasse sur la complexité des facteurs qui grèvent la satisfaction sexuelle des partenaires. Idéalement la pharmacothérapie devrait rester une option de seconde intention, à exploiter en cas d'échec ou d'impossibilité d'un traitement comportemental. Pratiquement l'algorithme que l'on propose est régulièrement inverse surtout en cas de EP sévère (Figure 5).

Figure 5. Algorithme d'éjaculation prématurée



CONCLUSIONS

Les troubles sexuels chez l'homme sont aujourd'hui mieux connus. La plupart des praticiens ont bien assimilé sa haute prévalence et son importance dans notre société actuelle. La DES reste le trouble le plus fréquent.

La DES de cause organique est un marqueur d'une éventuelle pathologie sous –jacente et parfois de gravité de cette pathologie.

Le MG sans formation sexologique spécifique a le droit de prescrire un traitement médical d'aide à l'érection. En situation d'échec, un avis spécialisé est indiqué (Réseau de soins). Prise en charge multidisciplinaire : le médecin généraliste reste le médecin de référence mais lorsque les troubles sont complexes, il faut toujours tenir en compte la présence indispensable du ▶ Réseaux : ➡ sexologues, urologues, andrologues, endocrinologues, psychothérapeutes, médecins physiques.

Des autres troubles sexuels sont moins fréquents et le traitement est plus complexe voire difficile (Éjaculation rétrograde, anéjaculation, retro éjaculation, troubles de la libido).

L'important dans la relation médecin-patient, comme dans toute relation de couple, c'est *la communication*.

RÉFÉRENCES

- Giami, A. La spécialisation informelle des médecins généralistes: l'abord de la sexualité. In Singuliers généralistes. Presses de l'EHESP. 2010. pp. 147-168.
- Montorsi P, Montorsi F, Schulman C C. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? Eur Urol. 2003; 44(3): 352-354.
- Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, Montorsi, P. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol. 2003; 4(3): 360-365.
- Thompson IM, Tangen CM, Goodman P J, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. JAMA. 2005; 294(23): 2996-3002.
- Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen S J, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. J Urol. 1993; 150(1: 85-89.
- Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Kusek JW, Litman HJ, Link CL, McKinlay JB. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Arch Internal Med. 2006; 166(21): 2381-2387.
- Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman, E, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol. 2003; 4(6):637-649.
- Di Gregorio, M, Lorge F, Smieu S, Bleyenheuft C, Michaux N, Legros JJ, Godenir F. La sexualité vieillissante... La sexualité a- t-elle un âge. Quelle est la réalité? Quelles sont les solutions chez l'homme? Louvain Méd. 2011; 130 (6): 205-207.
- Delavierre D. Définition et épidémiologie des troubles de l'éjaculation. Andrologie. 2005; 15(3): 306.

- Kempeneers P, Andrianne R, Lequeux A, Blairy S. L'éjaculation précoce: une revue de questions. Revue francophone de Clinique comportementale et cognitive. 2014; 19(2): 35-60.
- Jern P, Santtila P, Johansson A, Varjonen M, Witting K, Von Der Pahlen B, Sandnabba K. Subjectively measured ejaculation latency time and its association with different sexual activities while controlling for age and relationship length. J Sex Med. 2009; 6(9): 2568-2578.
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol. 2002; 168(6): 2359-2367.
- Santtila P, Jern P, Westberg L, Walum H, Pedersen CT, Eriksson E, Kenneth Sandnabba N. The dopamine transporter gene (DAT1) polymorphism is associated with premature ejaculation. J Sex Med. 2010; 7(4pt1): 1538-1546.
- Peeters M, Giuliano Fr. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2008; 32 (3): 438-453
- 15. Jern P, Westberg L, Johansson A *et al*. Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function? BJU international. 2012; 110, no 11c.
- Pattij T, De Jong, Trynke R, Uitterdijk A et al. Individual differences in male rat ejaculatory behaviour: searching for models to study ejaculation disorders. Eur J Neurosc. 2005; 22 (3):. 724-734.
- 17. Tordjman G. Un nouveau traitement de l'éjaculation prématurée. Cahiers de sexologie clinique. 1989; 15(94): 17-22.
- 18. Tulli RE. Neurectomy; new therapeutic technique for premature ejaculation Int. J. Impot Research.1992; 4, Suppt 2: 205.
- 19. Giuliano FA. Tramadol for the treatment of premature ejaculation. Eur Urol 2012; 61(4): 744-745.

AFFILIATIONS

- ¹ CHU UCL Namur-site Godinne, Service d'urologie
- ² CHU UCL Namur-Site Godinne, Avenue G. Thérasse 1, B-5530 Yvoir, Belgique, Service de médecine psychosomatique
- CHU UCL Namur-Site Godinne, Service de Gynécologie et Procréation Médicalement Assistée, Centre de Médecine Sexuelle, B-5530 Yvoir

CORRESPONDANCE

Dr. MARCELO DI GREGORIO

CHU UCL Namur-site Godinne Avenue G. Thérasse 1, B-5530 Yvoir, Belgique

Comment aborder la sexualité avec une femme en consultation médicale?

Nathalie Michaux¹, Maria-Laura Marotta², Marcelo Di Gregorio³, Christine Reynaert⁴

How to address sexuality with a woman during medical consultation?

This article explains in a very concrete way how to approach sexuality with a female patient during a consultation, irrespective of the medical specialty. During anamnesis, the challenge consists in taking the time to ask a simple question concerning the sexual health and to listen to the answer in an empathic, active, and open way. When diagnosing a possible sexual dysfunction, it is essential to integrate the notion of sexual satisfaction, the absence of which defines the sexual disorder. Every physician to whom a patient confides a sexual problem can take part in her treatment, first of all by informing her on the physiological principles of female sexuality, which will be described in the article. Female sexuality can be divided into three phases, i.e., desire, arousal, and orgasm, with the female sexual response following a circular model. Moreover, the physician can prescribe non-specific treatments for female sexual dysfunctions that target possible non-sexological disorders as triggers or optimize the arousal phase. He can also provide the patient with advices that may seem trivial but can have an enormous impact on our patients' sexual health. These simple concepts, which are summarized in this article, demonstrate that talking about sexuality with our patients in consultation is not complicated. The tricky part is to cross the barrier of intimacy and integrate this sexological knowledge in an always complex reality.

KEY WORDS

Sexology, sexual dysfunction, woman, consultation, medicine, physiology, treatment

Cet article explique de manière très concrète comment aborder la sexualité avec une patiente en consultation, toute discipline confondue. Au moment de l'anamnèse, l'enjeu sera de prendre le temps d'y intégrer une simple question concernant la santé sexuelle et d'écouter la réponse de manière empathique, active et ouverte. Au moment du diagnostic d'une éventuelle dysfonction sexuelle, l'importance sera d'intégrer la notion de satisfaction sexuelle dont l'absence définit le trouble sexuel. Tout médecin à qui une patiente confie une plainte d'origine sexuelle peut prendre part à son traitement. Tout d'abord en l'informant sur la base de la physiologie de la sexualité féminine qui sera décrite dans l'article. Celle-ci comporte trois phases, la phase de désir, la phase d'excitation et la phase de plaisir. Et c'est selon un modèle circulaire qu'a lieu la réponse sexuelle féminine. Ensuite, le médecin pourra aussi prescrire des traitements non-spécifiques des dysfonctions sexuelles féminines en traitant une éventuelle pathologie non-sexologique constituant un facteur déclenchant, en optimalisant la phase d'excitation ou en donnant des conseils, communs en apparence, mais qui peuvent avoir un impact énorme sur la santé sexuelle de nos patientes. Ces concepts simples, synthétisés dans cet article, démontrent que parler de sexualité à nos patientes en consultation n'est pas compliqué; ce qui est difficile, c'est de franchir la barrière de l'intimité et d'intégrer ces connaissances en sexologie dans une réalité toujours complexe.

Que savons-nous à ce propos?

Beaucoup de médecins sont convaincus que, aborder le thème de la santé sexuelle avec leur patiente fait partie de leur rôle de soignant. Toutefois, la plupart ne savent pas comment concrétiser ce rôle dans leur pratique clinique.

Que nous apporte cet article?

Des conseils et outils concrets applicables à toute consultation médicale, que ce soit en médecine générale ou en médecine spécialisée, afin d'aborder le thème de la sexualité avec une femme.

What is already known about the topic?

Many physicians are convinced that addressing the sexual health issue with their patient is part of their mission. However, most of them do not know how to implement it in their clinical practice.

What does this article bring up for us?

Advices and concrete tools applicable to any medical consultation, be it in general medicine or in specialized branches of medicine.

INTRODUCTION

Comment aborder la sexualité avec une patiente en consultation médicale, toute discipline confondue? Afin de répondre à cette question, nous allons suivre le déroulement habituel de la plupart des consultations, à savoir, le temps de l'anamnèse, le temps du diagnostic et enfin le temps du traitement.

1. LE TEMPS DE L'ANAMNÈSE

Au moment de l'anamnèse, il suffit, en fait, de poser une simple question mais ensuite d'écouter la patiente de manière appropriée.

Une simple question

Voici quelques exemples de questions qui peuvent être intégrées dans l'anamnèse de tout type de consultation médicale. Puis-je vous poser une question intime ? La patiente dit toujours oui et le fait de demander la permission la met déjà en position de sujet actif. Est-ce que votre maladie (le traitement) a des répercussions sur votre vie sexuelle? C'est assez confortable de partir de l'objet principal de la consultation et du problème pour lequel elle consulte (hypertension artérielle, bilan vasculaire, endocrinien, mise au point médicamenteuse, dépression, anxiété ...). Certaines patientes qui ont la même maladie ont des problèmes sexuels, est-ce votre cas? Ceci est une petite ruse qui fait comprendre à la patiente qu'elle n'est pas seule à avoir le problème, ce qui diminuera sa gêne d'en parler. Avez-vous repris les relations sexuelles avec Monsieur? Il ne faut pas oublier de poser cette question après une intervention chirurgicale de la sphère pelvienne ou une longue période d'altération de l'état général. L'enjeu sera de prendre le temps de poser la question, de prendre le temps d'attendre la réponse et d'avoir une attitude ouverte et naturelle, comme quand on interroge la patiente sur d'autres besoins fondamentaux comme le sommeil, l'appétit,...

L'écoute

Une fois la question posée, il sera bien sûr important d'écouter la réponse de la patiente de manière adéquate. Cette phase est capitale d'autant plus que l'écoute est le principal outil en sexologie clinique. Elle permet le diagnostic mais elle est aussi thérapeutique en soi. Être écouté, c'est être reconnu, cela permet de trouver des solutions intérieures. La sexologie clinique nécessite une écoute particulière.

D'une part, l'écoute doit être emplie d'empathie vu la nature particulière de la plainte sexuelle. En effet, elle est liée à l'intimité physique, elle n'aura, précédemment été peu ou pas évoquée avec l'entourage ou d'autres soignants, elle sera parfois liée à des difficultés relationnelles, à des sentiments de dévalorisation, de honte, à un traumatisme,... Concrètement, il s'agit de rejoindre les émotions du patient, d'adapter son discours, de ne pas exprimer de jugement, d'autoriser l'humour s'il est initié par la patiente,...

D'autre part, il est conseillé de faire des allers retours entre écoute active et écoute ouverte. Ecouter une patiente de manière active, c'est recentrer le propos, demander à préciser le scénario, faire une ligne du temps, proposer des liens et interroger sur la manière dont le partenaire perçoit la situation. Ecouter de manière ouverte, c'est donner du temps, laisser venir les informations, accepter le désordre, accepter des interprétations irrationnelles ; en effet, tout ce que dira la patiente donne des informations sur l'intrication multifactorielle souvent complexe à l'origine d'une plainte sexuelle.

2. LETEMPS DU DIAGNOSTIC

Il existe peu de types de dysfonctions sexuelles féminines. Les principales sont les troubles du désir, les troubles de la phase d'excitation, les troubles du plaisir, la dyspareunie et le vaginisme. Les autres plaintes font partie des troubles rares. Mais comment définir un trouble en sexologie ? Qu'est-ce qu'une vie sexuelle normale ? Peut-on définir une norme en matière de relation sexuelle ? Non, il n'y a pas de norme en ce qui concerne la fréquence des rapports sexuels, la fréquence de la survenue d'un orgasme, l'abondance de la lubrification,...

L'importance est la notion de satisfaction sexuelle. Il y a trouble sexuel lorsqu'il y a souffrance, sentiment d'insatisfaction pour la patiente ou son partenaire. Le rôle du médecin est donc de redéfinir la plainte sexuelle initiale autour de cette notion. Ainsi, le but d'une prise en charge sexologique sera de trouver ou retrouver une satisfaction sexuelle et non pas un objectif en terme de nombre, de durée ou de retour à une situation identique à ce qu'il se passait avant la survenue du trouble.

3. LETEMPS DUTRAITEMENT

Contrairement à ce que beaucoup de médecins non sexologue pensent, il leur est possible, en consultation d'aider les patients présentant une souffrance sexuelle ; tout d'abord en les informant sur la physiologie de la sexualité féminine, ensuite en prescrivant certains traitements non-spécifiques et enfin, en les référant, si nécessaire à un sexologue.

3.1. Informer

Informer une patiente peut la guider vers une résolution de sa souffrance sexuelle. En effet, comprendre ce qui se joue lors d'une relation sexuelle peut l'amener, d'ellemême à trouver des solutions à son insatisfaction sexuelle. Le médecin pourra donc, en fonction de la plainte de la patiente lui expliquer les éléments ci-dessous de la physiologie de sexualité féminine.

Celle-ci comporte trois phases, la phase de désir, la phase d'excitation et la phase de plaisir. Et, c'est selon un modèle circulaire, qu'a lieu la réponse sexuelle féminine.

3.1.1 Le désir sexuel féminin.

Le désir sexuel féminin est complexe car il implique divers facteurs qui sont en interaction. Des facteurs biologiques de type hormonal tel que les œstrogènes, la progestérone, la prolactine, l'ocytocine mais aussi de type neurotransmetteur tel que la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine, la norépinéphrine,... (1) Ces facteurs interagissent avec des facteurs psychologiques et relationnels. En outre, il existe deux types de désir sexuel (2). Le désir sexuel dit spontané, qui est inné, instinctif, actif, direct, et le désir sexuel dit réactif, qui est passif au départ mais en fait réceptif ; il est indirect, il se provoque (3).Le désir sexuel spontané est sous influence des hormones « sexuelles », il est généré par des stimuli extérieurs comme la vue, l'odorat... et des stimuli psychologiques comme la mémoire d'un événement passé, un fantasme... Il débute avec une pensée sexuelle selon un mécanisme simple de type besoin-récompense, focalisé sur l'objectif final, à savoir le rapport sexuel. Ce type de désir est le désir le plus fréquent chez l'homme. Le désir sexuel réactif, quant à lui, apparaît au cours de l'acte sexuel, en réponse à une excitation sexuelle, selon un mécanisme plus complexe qui se nourrit de la relation, de la tendresse, de la situation affective et érotique. C'est le type de désir le plus fréquent chez la femme (4). Bien sûr, les deux formes de désir sont possibles chez l'homme et chez la femme. L'important est d'aider la patiente à apprendre à se connaître et à lutter contre la fausse croyance, très fréquente chez nos patientes, qui veut que le désir doit venir spontanément sinon, c'est qu'il n'est pas réel. Cela entraîne l'attente passive de la survenue « du » désir sexuel alors que, comme expliqué dans le modèle circulaire de Basson décrit plus loin, débuter une relation sexuelles sans désir sexuel actif n'est pas nécessairement pathologique car cela peut entraîner une satisfaction sexuelle.

3.1.2. La phase d'excitation féminine

La phase d'excitation féminine est caractérisée par une vasodilatation vulvo-vaginale globale qui entraîne la lubrification par transsudation vaginale, une tuméfaction de la paroi vaginale et de la vulve ainsi qu'une érection du clitoris. Cette phase, similaire à l'érection chez l'homme, est une phase de préparation vulvo-vaginale nécessaire à l'acte sexuel qui est extrêmement importante pour le chemin vers le plaisir sexuel féminin.

3.1.3. La phase de plaisir

Les voies d'accès au plaisir sexuel sont multiples : le clitoris, le vagin, les mamelons...mais aussi la nuque, le dos.... toute zone du corps peut être érogène. Toutefois, la voie d'accès au plaisir féminin la plus efficace est le clitoris. Sa seule fonction est la plaisir, il comprend la plus grande concentration de fibres nerveuses de tout le corps humain. Huit mille fibres nerveuses se trouvent sur le gland du clitoris, c'est-à-dire deux fois plus que sur le pénis. A ce stade, il sera souvent utile d'expliquer à la patiente l'anatomie du clitoris. Beaucoup de patiente pense

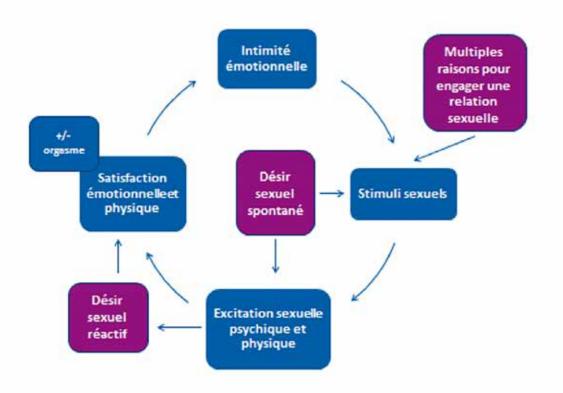
qu'il se limite au gland du clitoris, mesurant en moyenne 5 mm et recouverte par le prépuce. Il s'agit en fait uniquement de sa partie externe. La partie interne comprend le corps du clitoris, mesurant 2 cm, les bulbes vestibulaires qui sont des corps spongieux de 5 cm qui entoure la partie inférieure de l'urètre et du vagin et les piliers du clitoris qui sont des corps caverneux mesurant 10 cm et qui longent les branches ischio-pubiennes. Le clitoris est ainsi de même origine embryologique que le pénis. Au vu de cette description anatomique, la dichotomie "orgasme clitoridien" versus " orgasme vaginal", encore bien ancrée dans la mentalité de nombreuses patientes, est obsolète. En effet, la plupart du temps, l'orgasme appelé vaginal est provoqué par une stimulation de la partie interne du clitoris, à l'endroit où il est en contact avec la paroi vaginale. Il s'agit de cette zone décrite par le Dr Grafenberg, en 1950 et appelé depuis lors « point G », située au niveau du tiers inférieur de la paroi vaginale antérieure(5). Il convient toutefois de rappeler que toute zone du corps peut éveiller une sensation de plaisir. De plus, il existe une influence extrêmement importante du cerveau sur le plaisir féminin. Une même stimulation sexuelle, dans un contexte cognitif et/ou émotionnel différent peut entraîner des sensations de plaisir variées (6).

3.1.4. La réponse sexuelle féminine circulaire

Rosemary Basson a proposé que ces trois phases de la réponse sexuelle féminine soient organisées de manière circulaire (figure 1) afin de prendre en compte les multiples interactions du cycle de la réponse sexuelle féminine (7). Le médecin peut décrire cette réponse à sa patiente ce qui pourrait lui permettre de mieux comprendre ce qui se joue au cours de sa vie intime. Que lui dire ?

Il existe de multiples raisons pour engager une relation sexuelle (8) et il n'est pas obligatoire qu'un désir sexuel spontané soit présent. Le fait de recevoir des stimuli sexuels va souvent entraîner un certain degré d'excitation sexuelle psychique et/ou physique. Celle-ci amènera un sentiment de satisfaction émotionnelle et physique. Cette satisfaction permet d'augmenter l'intimité émotionnelle entre les deux partenaires ce qui, chez la femme va la mettre dans des conditions favorables pour avoir une relation sexuelle; et le cercle recommence... Dans ce schéma on voit que l'orgasme, n'est pas un élément obligatoire au sentiment de satisfaction et on distingue, le désir sexuel réactif qui peut naître au cours de la relation sexuelle et favoriser l'obtention d'un sentiment de satisfaction (9).

Figure 1. La réponse sexuelle féminine



3.2. Prescrire des traitements non-spécifiques des dysfonctions sexuelles féminines

Dans la majorité des cas, le médecin à qui une patiente confie une plainte sexuelle pourra initier un traitement en lui prescrivant des traitements non-spécifiques ; soit en traitant une éventuelle pathologie non sexologique constituant un facteur déclenchant, soit en optimalisant la phase d'excitation soit en donnant des conseils, communs en apparence, mais qui peuvent avoir un impact énorme sur la santé sexuelle de notre patiente.

3.2.1. Traiter une éventuelle pathologie non sexologique constituant un facteur déclenchant.

Dans certaines situations, un médecin pourra améliorer la vie sexuelle de sa patiente en traitant simplement une pathologie non sexologique constituant un facteur déclenchant du trouble sexuel (dépression, maladie rhumatismale, hypothyroïdie, eczéma sévère, pour n'en citer qu'une infime partie). Il s'agit d'un argument positif supplémentaire à faire entrer dans la balance risque-bénéfice avant de prescrire ou non un traitement hormonal de substitution à une patiente ménopausée. Notons que, en dehors du traitement hormonal de substitution systémique, il existe un traitement local à base d'oestriol. Celuici présente très peu de contre-indication et peut améliorer de manière significative la vie sexuelle des patientes ménopausées.

3.2.2. Optimaliser la phase d'excitation

Si la phase d'excitation féminine est déficiente, il faut prescrire un gel lubrifiant. Il en existe deux grands types, à base aqueuse ou à base de silicone. Les lubrifiants à base aqueuse ont un effet hydratant, ils sont donc recommandés en cas de sécheresse vaginale. Les lubrifiants à base de silicone ont, eux, un pouvoir lubrifiant plus important. Toutefois au vu de la physiologie décrite ci-dessus, la seule application d'un gel lubrifiant n'est pas suffisante pour une pénétration sans douleur et source de plaisir, en effet, il est nécessaire que les tissus vulvo-vaginaux soient tuméfiés par hyperhémie. Le rôle des préliminaires prend là toute son importance ; ils comprennent non seulement les caresses sexuelles, les caresses des zones érogènes non-sexuelles mais aussi tout le jeu relationnel qui précède.

3.2.3. Conseils sexologiques

1/ S'octroyer du temps et une attention particulière

Le stress et la fatigue interfèrent de manière négative sur la vie sexuelle alors que l'épanouissement individuel, le sentiment d'être en harmonie physique et psychique le fait de manière positive. Beaucoup de patientes savent cela mais peu l'appliquent pour elle-même. Une recommandation médicale allant dans ce sens a un poids particulier et peut permettre une prise de conscience et un changement de comportement de la patiente. Cette recommandation se fera de manière orale mais aura une influence supplémentaire si elle est écrite sur une ordonnance.

2/ Octroyer du temps et une attention particulière à son couple

La vie de couple au long court n'est pas une évidence et a besoin d'une attention particulière. Il sera souvent utile de le rappeler aux patientes présentant une plainte sexuelle en encourageant le dialogue avec le partenaire, en proposant d'accorder du temps à son couple, également en dehors des relations sexuelles. L'impression de l'acquis fait disparaître le jeu de séduction dans un couple installé, celui-ci a pourtant son rôle dans la réponse sexuelle féminine (9)

3/ <u>Promouvoir les gestes de tendresse et de proximité</u> physique non sexuelle

Après 3 ans, la fréquence des longs baisers diminuent dans un couple; or, il est prouvé qu'ils contribuent à l'harmonie du couple notamment, de manière physiologique, par l'échange de salive qui s'y déroule. C'est donc une pratique à recommander, de même que la réalisation de massage sous forme de caresses réciproques des zones érogènes non-sexuelles en focalisant son attention sur les sensations ressenties (10).

4/ Favoriser la survenue d'une relation sexuelle.

Le praticien pourra également suggérer de favoriser la survenue d'une relation sexuelle soit en mettant en place une ambiance intime et érotique qui est tout à fait personnelle à chacun, soit en étant ouverte aux sollicitations de son partenaire. En effet, pour les femmes dont le désir est surtout réactif, il est important de se laisser surprendre, se laisser guider, plutôt que d'attendre passivement qu'un désir spontané apparaisse.

5/ Elargir son répertoire d'activité sexuelle.

Beaucoup de couples ont des relations sexuelles centrées sur la pénétration vaginale. Or, les caresses des zones érogènes ont un rôle tout aussi important à jouer pour une vie sexuelle épanouie. Notre rôle de soignant est aussi de l'apprendre aux femmes qui nous confient une plainte sexuelle. Ne pas se focaliser sur la survenue d'un orgasme est aussi primordial ; le but d'une relation sexuelle, d'un point de vue sexologique, étant le sentiment de satisfaction ressenti. Le médecin pourra aussi encourager sa patiente à communiquer avec son partenaire à propos de ses préférences en terme de caresses sexuelles et à laisser place à la créativité en modifiant ses habitudes et en testant éventuellement de nouvelles positions, notamment s'il existe des contraintes physiques particulières comme des douleurs dorsales, une grossesse,...

3.3. Référer à un sexologue

Régulièrement, bien sûr, s'il dépiste une dysfonction sexuelle, le médecin ne pourra la traiter seul mais devra référer sa patiente à un sexologue. Idéalement en maintenant une certaine collaboration. Comme dans bien d'autres domaines, il est riche de travailler en réseau. En effet, connaître le sexologue à qui il envoie sa patiente permettra au médecin de la mettre davantage en confiance afin de la convaincre de consulter un spécialiste qui va

pouvoir l'aider. De plus, il sera important, si c'est à lui que la patiente s'est confiée en première intention, que le médecin continue à suivre la santé sexuelle de celle-ci à l'occasion d'une consultation ultérieure en ayant eu un feed-back, même sommaire, de la prise en charge du sexologue.

CONCLUSION

Cet article est une synthèse de concepts simples, ce qui démontre que parler de sexualité avec nos patientes est à la portée de tout médecin. De plus, si on observe les plaintes sexuelles présentées par les patientes en consultation médicale, une proportion non négligeable peut être traitée en donnant des conseils pratiques simples. Ce qui est compliqué, c'est de franchir la barrière de l'intimité avec respect et professionnalisme, d'accueillir une plainte sexuelle avec une écoute appropriée et d'intégrer nos connaissances en sexologie dans une réalité toujours complexe.

RECOMMANDATIONS PRATIOUES

Osez parler de sexualité avec vos patientes, vous en avez la capacité, le droit et peut-être le devoir...

RÉFÉRENCES

- Kingsberg SA, Clayton AH, Pfaus JG. The Female Sexual Response: Current Models, Neurobiological Underpinnings and Agents Currently Approved or Under Investigation for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder. CNS Drugs. 2015; 29: 915-933.
- Colson MH, Lemaire A, Pinton P, Hamidi K, Klein P. Sexual behaviors and mental perception, satisfaction and expectations of sex life in men and women in France. J Sex Med. 2006; 3:121-131.
- BassonR, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J et al. Report of the interbational consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol. 2000; 16:888-893.
- 4. Cour F, Bonierbale M, Troubles du désir sexuel féminin. Progrès en urologie.2013 ; 23 : 562-574.
- Buisson O, Foldes P. Reviews: The Clitoral Complex: a Dynamic Sonographic Study. The J Sex Med. 2009; 6 (5): 1223–1231.

- Komisaruk B, Whipple B. Functional MRI of the brain during orgasm in women. Ann Rev Sex Research. 2005; 16:62-86.
- Cour F, Droupy S, Faix A, Methorst C, F Giuliano. Anatomie et physiologie de la sexualité. Progrès en urologie. 2013; 23:547-561.
- Meston CM, Buss DM. Why Humans have sex? Arch Sex Behav. 2007; 36(4): 477-507.
- Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. CMAJ. 2005; 172: 1327-1333.
- 10. Masters W, JohnsonV. In Human sexual response, 232-236, Boston, MA: Little Brown.

AFFILIATIONS

- CHU UCL Namur-site Godinne, Service de Gynécologie et Procréation Médicalement Assistée, Centre de Médecine Sexuelle, B-5530 Yvoir
- ² CHU UCL Namur-site Godinne, Service de Gynécologie
- ³ CHU UCL Namur-site Godinne, Service d'urologie
- CHU UCL Namur-site Godinne, Service de Médecine Psychosomatique

CORRESPONDANCE

Dr. NATHALIE MICHAUX

CHU UCL NAMUR Site Godinne Service de Gynécologie et Procréation Médicalement Assistée. Centre de Médecine Sexuelle Avenue G. Thérasse,1 B-5530 Yvoir

Comment aborder la sexualité avec un couple ?

Christine Reynaert¹, Thomas Dubois¹, Marcello Di Gregorio², Nathalie Michaux³

Congrès 2018 - CHU UCL Namur - site Godinne

How to address sexuality with a couple?

Working with the couple is of real interest in many medical situations, and particularly in the field of sexology. This article highlights the benefits of working with the couple, proposes different communication strategies, and comes to the conclusion that working in the relational system of patients is part of medical practice.

KEY WORDS

Sexology, couple, communication

What is already known about the topic?

Sexology relies on a global psychobio-relational approach. The relational dimension primarily concerns the partner.

What does this article bring up for us?

The article highlights the interest of working with the couple in many medical situations and in particular in sexology.

L'article met en évidence l'intérêt de travailler avec le couple dans beaucoup de situations médicales et en particulier en sexologie. Des stratégies de communication sont proposées pour en arriver à la conclusion que travailler avec le système relationnel de nos patients fait partie de l'art de notre métier.

Que savons-nous à ce propos?

La sexologie implique une approche globale psycho-bio-relationnelle. La dimension relationnelle concerne en premier lieu le partenaire.

Que nous apporte cet article?

L'article met en évidence l'intérêt de travailler avec le couple dans beaucoup de situations médicales et en particulier en sexologie.

IMPORTANCE DE LA DYNAMIOUE CONJUGALE

Par sexualité, on entend plus que la fonction *génitale*. Elle désigne aussi la manière dont les individus se situent par rapport à leur *identité* (image du soi et du corps) et par rapport à *l'altérité* (l'autre en tant que sexué) et agissant en conséquence dans la *société*, *la famille* et surtout le *couple*. La sexologie implique en elle-même une approche globale psycho-biorelationnelle.

La dimension relationnelle concerne bien évidemment en premier lieu le partenaire. Master et Johnson, les pionniers de la sexologie, ont proposé un modèle thérapeutique avec les deux membres du couple. En effet, ils estimaient que toute dysfonction sexuelle a des liens (causes ou conséquences) avec la dynamique conjugale. Le partenaire d'un patient présentant une dysfonction sexuelle n'est jamais neutre, il peut se culpabiliser, se sentir frustré, adopter une position de « soignant » voire se réjouir.

Par exemple, dans le cas d'une dysfonction érectile, la partenaire risque de se faire une interprétation négative qui peut majorer le problème via les mécanismes du stress : « c'est ma faute, je ne lui plais plus suffisamment, je ne suis plus assez séduisante, c'est parce que j'ai grossi, ... » ; « Il aime surement une autre», « oh, pauvre chou, ce n'est pas si grave, ne te fais pas de souci, je vais aller chercher un médicament à la pharmacie » ou « il est très populaire mais je ne dois plus craindre qu'il aille voir ailleurs » ou encore, « j'ai enfin la paix », ...

De plus, les difficultés relationnelles peuvent être le facteur étiologique d'une dysfonction : désinvestissement sensuel et érotique, présence de conflits non résolus, frustrations affectives, jeux de pouvoirs, ...

DEPRESSION, SEXUALITÉ ET COUPLE

Nous ne pouvons faire l'impasse sur les interactions entre dépression et sexualité et ses interactions conjugales.

La dépression, maladie fréquente s'il en est puisqu'elle touche une personne sur quatre au moins une fois dans sa vie, s'accompagne fréquemment de troubles sexuels et peut en être le premier symptôme de consultation. Le noyau de la dépression est une perte de la capacité à éprouver du plaisir.

De plus, la symptomatologie de la dépression en ellemême faite de découragement, de sautes d'humeur, d'irritabilité, de troubles somatiques, de fatigue, d'insomnies, de ruminations et de perte de confiance en soi... va à l'encontre d'un bon épanouissement sexuel.

Il est donc impératif de reconnaitre la dépression et de la traiter.

Le traitement idéal de toute dépression est une association d'antidépresseur et de psychothérapie. Cette dernière devrait impliquer des éléments de sexothérapie et d'attention à la dynamique conjugale. En effet, ici aussi les réactions (ou l'absence de réaction) du partenaire peuvent influer le décours de la maladie.

La difficulté sexuelle s'amende, en principe, avec la récupération de l'élan vital et l'amendement des symptômes dépressifs. Mais la situation se complique quand on se rappelle que beaucoup d'antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI), ont un effet négatif sur les trois phases de la réponse sexuelle,

En cas de prescription d'un antidépresseur sérotonergique, il conviendra d'investiguer avec le patient l'importance pour lui de la sexualité. D'un point de vue strictement pharmacologique, le plus simple est alors de prescrire un noradrénergique/dopaminergique, soit seul, soit en association avec le sérotonergique.

QU'EST CE QU'UN COUPLE ? SES PHASES AU FIL DES CYCLES DE VIE ?

Les biologistes de la passion nous disent que l'état amoureux de l'amour passion est un vrai bouleversement physiologique, le coup de foudre réunit même toutes les pathologies : obsession, dépendance affective, excitation, euphorie et abaissement du seuil critique, ...

Cet état durerait de deux à trois ans et serait une ruse de la nature (qui n'avait pas prévu la contraception) pour nous faire faire un bébé.

Après s'installe un état de sérénité et de stabilité reposant sur les hormones de la tendresse et de l'empathie (ocytocine, endorphines, etc.) que certains peuvent parfois confondre avec le désamour. Si le couple tient à une relation passionnée, cela demandera un véritable travail conscient : organiser des petits rendez vous surprise, offrir des fleurs sans occasion, mettre des bougies dans la chambre, ...

Vivre en couple peut être la meilleure mais aussi la pire des choses. Au fil des ans peuvent s'installer rancœurs, monotonie, lassitude, trahisons non pardonnées, soucis excessifs pour les enfants, les parents, ...

En tout cas, l'attitude la plus mauvaise pour la santé est l'agressivité passive, ce sera donc à nous, médecins, de déminer le terrain en faisant exprimer les non-dits.

APPORT DE L'APPROCHE SYSTÉMIQUE

Dans la modélisation systémique, le couple se définit comme un groupe de deux personnes, c'est-à-dire la somme de deux individus (JE +TU) plus la qualité émergente issue de leur interaction (NOUS). Le NOUS idéalement enrichit les deux personnalités, leur fait découvrir d'autres facettes et les fait grandir pour plus de bonheur mais il peut aussi être le réceptacle des souffrances du passé et les reproduire dans une douloureuse répétition. Le NOUS implique donc toute la communication réelle, imaginaire et symbolique entre deux êtres humains. Rencontrer un couple en consultation c'est donc les faire s'exprimer en circularité pour leur permettre d'exprimer leurs reproches, leurs attentes mais aussi leur affection et leur reconnaissance réciproque. La démarche permet de lever bien des malentendus et de clarifier les interprétations souvent négatives du comportement de l'autre et pour notre sujet du problème sexuel.

Cela ne veut pas dire que la dysfonction sexuelle est causée forcément par un problème de couple mais que travailler avec le couple peut faciliter le traitement en levant et éclaircissant les conflits masqués.

La systémique s'appuie sur le postulat que tout problème ne concerne pas seulement l'individu qui en est porteur mais est la résultante d'une dysfonction des interactions du système relationnel. Elle débouche sur une thérapie qui connote positivement le symptôme comme un signal d'alarme d'une communication inadéquate.

Le « client » de la sexologie devient la relation, l'interaction entre deux individus.

De façon théorique, il y a indication de thérapie de couple quand « la demande », « la souffrance » et le « problème » ne repose pas sur un seul individu mais bien sur plusieurs, en particulier les deux membres du couple. Il faut aussi la proposer quand le patient énonce une attribution causale non vérifiée concernant le(a) partenaire. Les exemples cliniques ne manquent pas : « C'est ma femme qui a pris le rendez-vous », « Je vois bien qu'il ne me désire plus », « il va me quitter pour une plus jeune », « Je ne veux pas lui demander de l'aide, elle a l'air si fatiguée »...

Rappelons qu'une thérapie de couple, ce ne sont pas deux consultations en parallèle mais bien une intervention de circularité de la communication. Quand un conjoint s'exprime, on ne le laisse pas dans son monologue, on l'interrompt gentiment en demandant au partenaire « Qu'en pensez vous ?, Etiez-vous au courant ? Que faites vous dans ce cas là ? . . . »

Le but est de relancer le dialogue entre les conjoints. Si le problème se résout, les patients auront gagné en autonomie avec la conviction que la dyade couple est capable de gérer les difficultés de santé et de vie.

COMMENT ABORDER LA OUESTION?

Voici quelques suggestions pour aborder le sujet de façon naturelle :

- « Puisque j'ai la chance de vous voir en couple, puis je vous poser une question intime? »
- « Est-ce que la maladie (la médication) a des répercussions sur votre intimité conjugale ? »
- « Certains couples confrontés à la même maladie (la même médication) ont des problèmes sexuels, est ce par hasard votre cas? »

Remarquons aussi que si le médecin songe à recommander une consultation ultérieure chez un sexologue, sa « recommandation » aura plus de poids s'il a rencontré luimême le couple au préalable.

QUE PRESCRIRE AU COUPLE DANS UNE CONSULTATION ?

On peut prescrire le massage réciproque du dos avec interdiction de rapport sexuel ; les massages sont de toute façon bons pour la santé et donc relativement faciles à intégrer dans une consultation médicale. L'exercice permettra au couple de retrouver le plaisir du toucher sensuel de façon non sexuelle. Dans les bons cas, le couple reviendra un peu confus et vous dira : « On n'a pas vraiment suivi l'interdiction de rapport complet, on est désolé de n'avoir pas suivi votre prescription ». Parfois le couple n'a pas réalisé l'exercice, on leur en demandera alors les motifs ; ce qui nous permettra d'identifier les facteurs de stress qui encombrent la dyade couple : enfant, boulot, parents âgés, disputes ...

En parallèle nous pouvons demander au couple de faire des sorties à deux (cinéma, restaurant, promenades, ...). Une prescription classique est le cinéma suivi d'un restaurant où ils parleront du film et pas de leurs problèmes.

N'oublions pas, avec humour, d'ajouter la recommandation de baisers profonds sur la bouche et en cas de disputes de suggérer de les faire de façon programmée sur rendez vous toujours dans un endroit précis de la maison. Si les deux membres du couple se font beaucoup de reproches, prescrivons : « autant de compliments que de remarques ». Ainsi une patiente nous dira : « maintenant je suis contente quand il me fait une remarque, je sais que je vais avoir un compliment! »

LA MEILLEURE ATTITUDE DEVANT UN COUPLE : LA POSITION DE L'ANTHROPOLOGUE

Pour être à l'aise et nous même dans une position confortable devant un couple, comme d'ailleurs dans toute situation où nous sommes face à un patient et son accompagnant, adoptons une attitude de curiosité bienveillante sans juger, ni pas prendre parti pour celui qui nous parait subjectivement le plus sympathique. C'est l'interaction qui doit être notre objet de soins.

Cela sollicite notre intérêt pour les liens humains et notre confiance dans les ressources du couple. Nous nous retrouvons ainsi dans la position d'un détective qui relève les concordances chronologiques entre événements de santé et événements de vie pour que nos patients en prennent conscience. Nous ressentirons alors le plaisir de rétablir une communication par l'expression des cognitions et des émotions.

CONCLUSION

Aborder la sexualité avec un couple, c'est bien sûr s'aventurer dans le dédale de la vie affective et relationnelle mais, n'est ce pas l'essence même de notre métier, de savoir apporter une approche globale plurifactorielle aux problèmes de nos patients ?

Dans un monde de plus en plus concret, technologisé voire même robotisé, rester des artistes de la communication humaine n'est pas un luxe à rajouter à la médecine.

La démarche s'inscrit toute entière dans l'art de notre métier, l'art de guérir!

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Sachons reconnaitre et traiter la dépression qui outre ses conséquences biologiques et psychologiques a aussi un impact relationnel signant l'importance d'un travail sur les stratégies de communications au sein du couple.

Il y a indication de thérapie de couple quand « la demande », « la souffrance » et le « problème » ne repose pas sur un seul individu mais bien sur plusieurs.

Conflits d'intérêts

Absence de conflits d'intérêt.

AFFILIATIONS

CHU UCL Namur-site Godinne Avenue G. Thérasse 1, B-5530 Yvoir, Belgique

- ¹ Service de médecine psychosomatique
- ² Service d'urologie
- ³ Service de gynécologie

CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTINE REYNAERT

CHU UCL Namur-site Godinne Service de médecine psychosomatique Avenue G. Thérasse 1, B-5530 Yvoir, Belgique

Louvain Med 2018; 137 (7): 486-491

Cancer et sexualité

Marie Nuytten, Laurence Faugeras, Lionel D'Hondt

Cancer and sexuality

Sexual repercussions of cancer and its treatments have long been considered of minor importance. However, the sexual dimension of cancer patients has recently been given particular consideration, resulting in an increased scientific interest and the development of international guidelines. In this paper. we detail the main sexual disorders encountered by both male and female cancer patients. Women are mostly affected by dyspareunia and decreased libido, while erectile dysfunction and decreased libido are predominant in men. These disorders may have a major impact on the couple's life. We also describe the sexual adverse effects induced by the different cancer treatments and provide some advices and nonpharmacological treatments to manage them.

KEY WORDS

Cancer, sexuality

What is already known about the topic?

Though important, the sexual dimension is often neglected by caregivers in cancer patients. International guidelines are available in order to help caregivers to handle this aspect.

What does this article bring up for us?

This article describes the different sexual disorders induced by cancer or its treatments. It also provides some advices and nonpharmacological treatments to management them more appropriately.

Les répercussions sexuelles du cancer et de ses traitements ont longtemps été considérées comme secondaires. Une prise de conscience relativement récente quant à l'importance de la dimension sexuelle du patient cancéreux s'est cependant largement développée. Ceci a entrainé un regain d'intérêt scientifique et la publication de lignes de conduites internationales. Dans cet article nous détaillons les principaux troubles sexuels rencontrés par les patients cancéreux, masculins et féminins. Parmi ceux-ci, chez la femme ce sont surtout diminution de la libido et dyspareunie qui sont le plus souvent observés. Chez l'homme, c'est la dysfonction érectile et la diminution de la libido qui constituent les problèmes majeurs. Ces troubles peuvent avoir des répercussions conséquentes sur la vie de couple. Nous décrivons également les effets secondaires des différents traitements anti-cancéreux sur la sphère sexuelle et enfin nous donnons quelques conseils et traitements non pharmacologiques pour leur prise en charge.

Que savons-nous à ce propos?

La dimension sexuelle du patient cancéreux est importante mais souvent négligé par le personnel soignant. Les lignes de conduites internationales existent pour aider les soignants à aborder cette dimension du patient.

Que nous apporte cet article?

Cet article décrit les différents troubles induits par le cancer et ses traitements sur la vie sexuelle du patient. Il donne aussi quelques conseils et traitements non pharmacologiques pour les prendre en charge au mieux.

INTRODUCTION

Avec près de 67.000 nouveaux cas par an en 2015 (1) et 78.000 prévus pour 2025, le cancer reste un problème majeur de santé publique en Belgique. Il représente en outre actuellement la seconde cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires (2). D'énormes progrès ont cependant été faits ces dernières années qui ont permis non seulement d'augmenter les taux de survie et de guérison mais aussi de réduire la morbidité des traitements. La prise en charge des effets secondaires liés au cancer et à ses traitements a été de tous temps une préoccupation majeure. Pendant longtemps cependant, les répercussions sur la sexualité sont passées au

second plan et ont été fréquemment sacrifiées au profit de l'efficacité thérapeutique. Ce n'est que récemment que la dimension sexuelle du patient a été considérée dans toute sa plénitude. Des lignes de conduite ont été élaborées et publiées en vue de la respecter au mieux en cours de traitement et de suivi (3). De nombreuses recherches rétrospectives et prospectives confirment l'intérêt actuel de la communauté scientifique, médicale et paramédicale pour cette problématique (4).

Les cancers des organes génitaux et du sein ne sont pas les seuls promoteurs de troubles de la vie sexuelle et affective des patients. N'importe quel cancer peut engendrer des problèmes de sexualité. Dans une étude récente publiée par l'ASCO 37 à 75% des femmes traitées pour un cancer rapportaient soit une perte des fonctions sexuelles soit une exacerbation de troubles préexistants (5). Les réponses apportées par les centres de soins s'avèrent souvent insuffisantes ainsi une autre étude de l'ASCO a interrogé 25 centres anti-cancéreux américains sur l'aide qu'ils pouvaient apporter au sujet de la sexualité des patients. Il s'avère que dans 87% des centres pour les hommes et 75% pour les femmes aucune aide spécifique n'existait (6). En outre, bien souvent l'aide se limitait à des conseils et au renvoi vers la pharmacie pour obtenir les informations et traitements nécessaires. Or 53% des hommes et des femmes déclarent avoir une diminution de la libido pendant les traitements et 15% des femmes seulement ont parlé de leur sexualité avec le personnel soignant lors d'un cancer du sein. Il faut souligner également l'aspect plus large de cette problématique qui peut retentir sur la famille, en effet 30% des couples ont évoqué la sexualité avec des professionnels de la santé durant le suivi médical (7). Plus d'un tiers de patients se plaignent d'une altération de leur vie sexuelle à un an du diagnostic. Plus d'un quart des couples rapportent des difficultés dans ce domaine, qui semblent liées : à des facteurs somatiques, à des facteurs psychologiques, mais également à l'existence de difficultés sexuelles ou conjugales antérieurs au cancer. Il peut en effet y avoir un changement de comportement chez le partenaire. Le partenaire est demandeur de sexualité mais ce n'est pas toujours possible pour le patient vu les effets secondaires des traitements. Cependant dans certains cas, il y a des difficultés préexistantes dans le couple : peur de faire mal, malaise du partenaire face à l'altération de l'image corporelle, ...

L'obligation d'information aux patients nous encourage à ne pas éluder la question de la santé sexuelle des patients atteints de maladies chroniques et donc de cancers.

Il y a cependant une difficulté dans le chef du soignant à aborder le sujet. Il peut s'agir de pudeur personnelle, de penser que ce n'est pas le moment adéquat, la peur d'être vécu comme intrusif (respect vie privée), de fausses croyances telles que : ils n'attendent pas ça de moi ou ça ne les intéresse pas en ce moment. Se posent donc les questions : quand en parler, qui doit en parler, avec quels mots, ou suis-je qualifié pour cela ?

Plus localement, dans une enquête réalisée en 2011 par une infirmière du service concernant les femmes avec un cancer du sein et leur sexualité il a été mis en évidence un impact des traitements sur la vie intime chez 50% des femmes, et un changement de comportement chez le partenaire dans la même proportion. En outre 86% des patientes souhaitaient avoir des informations du personnel de santé, le moment idéal pour obtenir ces informations étant clairement identifié avant le début des traitements (8).

Dans les pages qui suivent nous envisagerons les différents types de troubles sexuels rencontrés chez les patients cancéreux puis nous envisagerons les répercussions sur la sexualité des traitements les plus souvent utilisés dans le cadre du cancer.

TROUBLES FONCTIONNELS

Différents symptômes et plaintes peuvent être liés aux multiples traitements proposés. Les plaintes les plus fréquemment rencontrées selon les sexes sont reprises dans le tableau

D'autres plaintes peuvent toucher les 2 sexes telles que : la diminution de la libido, l'absence total de désir sexuel, la perte d'intérêt pour la sexualité, la prise de poids, les douleurs articulaires, les bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, ...

Chez l'homme le symptôme cardinal est la dysfonction érectile. Celle-ci survient dans le cadre d'un cercle vicieux engendré par un sentiment d'anxiété quant à sa performance ce qui amène habituellement à un premier échec en terme de puissance érectile. Il en découle une synthèse

Tableau	Plaintes sevi	ielles les ni	us fréguem	ment rencontrées.

Femme	Homme
Dyspareunie Sécheresse vaginale Irrégularité des cycles menstruels Aménorrhée Pertes vaginales Prurit vaginal	Dysfonctionnement érectile Anorgasmie Anéjaculation Incontinence urinaire

accrue de l'hormone de stress : l'adrénaline. Il s'avère que cette hormone est malheureusement également un inhibiteur de l'érection ce qui va accentuer la dysfonction érectile. Nervosité, inquiétude vont caractériser le patient dès qu'îl sera placé dans la situation d'une possible relation sexuelle et il ne pourra plus avoir d'érection. Ceci va engendrer de l'anxiété dans le chef du partenaire qui ne sait pas comment y faire face, qui peut penser qu'îl n'est plus aimé ou désiré. Nervosité, inquiétude, chez le patient qui ne peut pas avoir d'érection, anxiété du partenaire qui ne sait pas comment faire face entrainent un évitement de la situation à problème engendrant à nouveau anxiété, ... Le cercle est bouclé (9).

Chez la femme un même mécanisme de cercle vicieux existe quant au développement de troubles sexuels notamment la dyspareunie. Il débute habituellement par une inquiétude avant de commencer les traitements : inconfort, tensions, sécheresse vaginale. Le rapport sexuel est différent. Ceci engendre nervosité, inquiétude, l'idée d'avoir un rapport devient en soi anxiogène. Le rapport sexuel suivant est encore plus difficile, il y a plus de sécheresse, plus d'inconfort,... Ceci peut à nouveau conduire à des changements comportementaux et émotionnels extrêmement pénibles dans le couple. Tout l'équilibre de celui-ci risque d'être rompu. Dans cette situation, la communication au sein du couple est très importante!

LA CHIRURGIE

Les troubles de la sexualité liés à la chirurgie dépassent largement la sphère des organes sexuels. Il ne faut pas croire qu'il y a nécessité de parler de sexualité uniquement s'il y a chirurgie d'un organe sexuel. Il n'est pas rare de voir des troubles de la fonction sexuelle après chirurgie colorectale ou autre, notamment parce qu'elles peuvent être mutilantes et altérer l'image corporelle (stomies, cicatrices, ...) (10).

Concernant la chirugie des organes sexuels chez la femme, il est important de souligner que l'ablation du clitoris constitue une perte sévère dans la recherche du plaisir et de l'orgasme. L'hystérectomie cependant n'entrave pas la possibilité d'avoir du plaisir et d'atteindre l'orgasme lors du rapport sexuel. L'exentération pelvienne, la chirurgie ou l'ablation vaginale constituent souvent des obstacles mécaniques aux rapports sexuels.

Il faut insister avec le patient sur l'importance de la délicatesse lors de la reprise des activités sexuelles. La chirurgie du sein et surtout la mastectomie entraine un traumatisme psychologique important, la femme peut considérer cette chirurgie mutilante comme une atteinte dans sa condition de femme, mais aussi elle peut perdre cette zone très érogène qu'est le mamelon (mammectomie, pamectomie). Les dysesthésies au niveau du sein opéré peuvent parfois être gènantes. Il y a pour le chirurgien un rôle primordial dans l'information sur la chirurgie et la récupération.

Chez l'homme il peut exister : de la dysfonction érectile, de l'impuissance, des troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde, hémospermie, ...), de l'anorgasmie, des dou-

leurs, ... Il y a en outre fréquemment une modification de la perception des organes génitaux et enfin parfois de l'incontinence urinaire. On constate chez les hommes ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale que 2 ans après celle-ci, 75% n'ont pas d'érection assez rigide pour permettre un rapport sexuel et à 5 ans ce chiffre reste à 72% (11).

LA CHIMIOTHÉRAPIE

Les effets indésirables systémiques des médicaments de chimiothérapie comme la fatigue, les nausées et les vomissements peuvent diminuer temporairement le désir ou la capacité physique. Le retour à la normale et le désir sexuel reviennent généralement à leur niveau habituel après la fin des traitements. Il faut cependant parfois attendre jusqu'à 3 ans avant de récupérer une sexualité pleine et épanouie. En tout état de cause, il y a lieu de résoudre tant que possible les différents symptômes qui apparaissent. Il faut par exemple prodiguer des conseils de prudence en cas d'aplasie médullaire prolongée: il y a en effet des risques d'infections en cas de neutropénie (infections vaginales, brûlures, démangeaisons,) l'hygiène intime est alors très importante. Il peut exister des risques de saignements en cas de thrombopénie profonde. Il faudra alors conseiller des relations douces parfois sans pénétrations ni frottements prolongés. En cas d'anémie importante, le repos est parfois recommandé.

Chez la femme, la chimiothérapie peut engendrer : des bouffées de chaleur, des cycles irréguliers, de la sécheresse vaginale, de l'atrophie vaginale et des perturbations hormonales. Chez l'homme, c'est à nouveau la dysfonction érectile qui est la plus fréquemment rencontrée.

LA RADIOTHÉRAPIE

Selon l'endroit où elle est administrée la radiothérapie pourra engendrer des troubles de la sexualité.

Chez la femme, elle peut affecter les ovaires et la production d'hormones sexuelles féminines (altération parfois irréversible). Il arrive d'ailleurs que des pexies chirurgicales soient faites préventivement chez de jeunes patientes pour exclure les ovaires du champ d'irradiation (cancer du rectum). Le vagin peut être affecté également par la radiothérapie. Il peut se trouver sec, réduit, moins flexible ou entrainer des saignements spontanés ou post-coïtaux, de la dyspareunie. En cas de radiothérapie cervicale, l'utilisation d'un godemichet permettra de prévenir la survenue de brides, synéchies et rétrécissement vaginaux.

Chez l'homme on peut rencontrer : des troubles de l'érection qui sont proportionnels à la dose prescrite et administrée (dommage des nerfs et vaisseaux). On observe aussi parfois une détérioration de la qualité de l'orgasme. Lors d'irritation radio-induites de l'urètre, il n'est pas rare d'avoir aussi des douleurs.

HORMONOTHÉRAPIE

Chez la femme, l'hormonothérapie peut induire des symptômes de ménopause (patiente préménopausée chez qui l'on fait une castration chirurgicale ou chimique) ou une majoration des symptômes qui lui sont associés. Ceci entraine des bouffées de chaleur, de la sécheresse vaginale, de la prise de poids. Ceci peut engendrer des rapports sexuels douloureux et une diminution de la libido. Signalons que certaines patientes peuvent être en période de ménopause débutante ou de péri-ménopause, ce facteur peut alors parfois prêter à confusion. Chez la femme préménopausée traitée par le Tamoxifène on peut observer une hyperoestradiolémie avec majoration de taille des ovaires et gène ou douleurs pelviennes.

Chez l'homme, les perturbations hormonales induites par l'hormonothérapie entrainent surtout outre des bouffées de chaleur, une perte de désir sexuel et des troubles de l'érection.

Les soignants seront particulièrement attentifs aux effets secondaires de l'hormonothérapie sur la sexualité car il s'agit de traitements souvent prolongés (5 à 10 ans) et considérés parfois à tort comme relativement bénins. Nous pouvons aider le patient à supporter son hormonothérapie, en expliquant et en essayant de pallier au mieux les symptômes qui peuvent devenir très gènant.

TROUBLES PSYCHOLOGIQUES

Il y a souvent une perte de désir lors de la phase dépressive réactionnelle à l'annonce de la maladie. La maladie rompt parfois l'équilibre dans le couple, il y a une redistribution des rôles. Le partenaire peut être dans le déni, ou hyper vigilant-protecteur, avec parfois des réactions de maternage qui peuvent s'installer.

Le suivi psychologique peut être indispensable, conserver des gestes de tendresse, maintenir le dialogue, ne pas confondre problème sexuel et problème amoureux, faire savoir que le patient a besoin de compréhension, indulgence et temps.

L'adaptation aux traitements, l'angoisse d'un retour de la maladie diminuent fortement le désir et peut mettre la sexualité au deuxième plan, derrière la lutte pour la vie. De plus prendre les décisions médicales qui les concernent ne laisse plus suffisamment de place pour une vie sexuelle.

Chez la femme, les troubles psychologiques retentissant sur la sexualité les plus fréquemment identifiés sont liés au diagnostic, à la crainte des traitements, et de la récidive. On retrouve aussi souvent la crainte de ne plus pouvoir satisfaire son partenaire.

Chez l'homme aussi, les troubles psychologiques sont liés au diagnostic lui-même et à la crainte des traitements et de la récidive. L'homme va subir particulièrement des modifications des repères sexuels, de sa place dans le couple et sa relation.

Il faudra donc pour ces patients des conseils psychologiques appropriés auprès des professionnels formés.

Signalons enfin que les troubles et les inquiétudes diffèrent selon l'âge du patient, le statut marital, les rapports existants.

MODIFICATIONS DE L'IMAGE CORPORELLE

Le cancer et/ou ses divers traitements apportent une modification parfois profonde de l'image corporelle. Ces modifications peuvent engendrer des troubles de la sexualité. Ceci s'observe tant chez l'homme que chez la femme. Parmi les modifications les plus fréquentes citons: l'alopécie, la prise ou perte de poids, la modification ou la perte d'une partie du corps (amputation, ablation, exérèse,...), l'incontinence urinaire, la gynécomastie (homme), l'apparition de cicatrices modifiant l'image corporelle, apparition d'odeurs....

Ceci peut engendrer une fragilisation psychologique, une perte d'identité, un sentiment d'incapacité personnelle et sexuelle, un repli sur soi, un isolement social, avec parfois un refus d'intimité, et un renforcement des troubles de l'humeur. Il y a de la part du thérapeute la nécessité de démystifier, dédramatiser la nouvelle apparence, d'exprimer les sentiments liés à ces changements physiques, et d'aider à leur acceptation. Il y a lieu également parfois d'ôter certaines idées reçues et les fausses croyances telles que: contagion de la maladie tumorale, méconnaissance de la physiologie corporelle,...

Pour le célibataire il faudra insister sur l'impact en terme de séduction et sur la capacité d'encore trouver un partenaire. Pour tous, il faudra les aider à réapprivoiser leur corps, leur nouvelle apparence. L'aide peut passer parfois par la chirurgie réparatrice: la reconstruction mammaire, mise en place de prothèse testiculaire, ... Ceci permet de travailler l'image de soi et aborder l'autre avec d'avantage de confiance. L'incontinence urinaire chez l'homme nuit particulièrement à l'image corporelle: cela peut clairement affecter sa qualité de vie et son image du corps.

Prendre en considération l'image corporelle, aider à accepter les changements physiques qu'ont entrainés le cancer et ses traitements permettent de regagner une assurance quant au pouvoir de séduction. La dissimulation des effets secondaires d'un traitement chimiothérapique ou autre, permet de se sentir mieux: port d'une prothèse capillaire, de vêtements amples, le maquillage,...

Avoir un bon dialogue est une fois de plus primordial, la bonne communication au sein du couple permet d'éviter l'isolement, de redéfinir avec le conjoint le cadre des relations sexuelles, de poursuivre une sexualité en l'aménageant,...

On insistera aussi sur la nécessité de toujours rester actif. La pratique d'une activité physique adaptée est une méthode prouvée et efficace pour aider le patient à retrouver son énergie. Le sport répond à la première attente du patient qui est de « se sentir mieux dans son corps », d'améliorer son moral de manière générale, souvent de remettre en question son alimentation ce qui permet de lutter contre la prise de poids afin d'améliorer ses performances

et de (re)créer des liens sociaux avec ses partenaires. Tout ceci permet de reconstruire une bonne estime de soi. L'aspect physique n'est cependant pas le seul élément pouvant rehausser l'image de soi, il faut considérer les aspects sociaux, spirituels et les réalisations tant scolaires, professionnelles que familiales.

Spécifiquement pour les stomies, l'éducation en période préopératoire par le chirurgien et la stomathérapeute est essentielle. Elle sera poursuivie après l'intervention en aidant le patient à trouver la meilleure position sexuelle. Il faudra s'assurer en outre de l'adaptation correcte de la poche en fonction de la mobilité, de l'anatomie et du type de pratique sexuelle du patient afin d'éviter irritations, fuites et odeurs....

FFRTII ITÉ

Ce sujet déborde un peu du cadre de cet article et en nécessiterait un à part entière. Nous ne ferons donc que l'effleurer. Signalons cependant que sexualité et reproduction restent intimement liés. C'est un sujet qui doit être abordé souvent dans des moments difficiles telle que l'annonce du diagnostic. Elle implique de parler du futur et en même temps que du pronostic.

Les changements dans le fonctionnement sexuel peuvent entraîner la perte de la fertilité. Une femme peut se sentir incomplète par son incapacité à être mère. Beaucoup d'avancées ont été faites cependant pour préserver la fertilité.

Les effets du traitement du cancer sur la fertilité dépendent du type de traitement mais aussi d'autres facteurs tels que : âge, état de santé globale, type de cancer,...

En outre il est indispensable de parler de contraception adéquate lors des consultations d'annonce, et ce en fonction des traitements qui seront proposés.

CONCLUSIONS

La notion de santé sexuelle fait partie intégrante de la qualité de vie du patient cancéreux.

Il y nécessité de formation des soignants en oncologie à cette dimension. L'espérance de vie des patients augmente et ils attendent une communication et des informations au sujet de leur sexualité. Ils ne feront cependant que rarement le premier pas. Le thérapeute devra initier la discussion avec tact.

Il est cependant parfois nécessaire pour le patient de faire le deuil d'une certaine forme de sexualité il y a alors lieu de l'aider à redécouvrir d'autres choses, dans le but d'avoir une meilleure qualité de la vie sexuelle, et de réadapter le patient si nécessaire

Dans le domaine de la sexualité du patient cancéreux, la collaboration avec les différents intervenants et notamment le médecin traitant, qui peut aussi être une personne ressource pour ouvrir le dialogue sur ce sujet, est indispensable.

La prise en charge des troubles de la sexualité doit être précoce. Il faut souligner ici le rôle thérapeutique que peut avoir l'information elle-même. Il faut bien considérer le partenaire sexuel du patient comme élément pro-actif essentiel. L'accompagnement du patient mais aussi du couple est capital. La sexualité du patient cancéreux a été longtemps un sujet relativement négligé. Il n'en est plus de même actuellement en effet, des recherches sont faites qui débouchent sur des lignes de conduite et recommandations éditées par les sociétés scientifiques telles celles de l'ASCO (www.asco.org/practice-quidelines). Des modèles tel le modèle PLISSIT (12) ont été développés et utilisés pour aider à la prise en charge de ces patients. Il peut en effet nous aider en tant que soignant à ne pas éluder la question de la vie sexuelle. Ce modèle a été initialement développé pour les patients blessés au niveau médullaire. Il a ensuite été appliqué à d'autres pathologies dont le cancer (13) Il comporte 4 étapes qui sont :

- 1, entamer une discussion avec le patient;
- 2, fournir une information au patient;
- 3, Mettre le patient en confiance, il est alors réceptif aux suggestions et conseils ;
- 4, proposition de thérapie.

Lorsque l'on applique ce modèle, le nombre de patients à prendre en charge diminue à chaque étape car les problèmes rencontrés sont identifiés et déjà en bonne voie de résolution.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La dimension sexuelle du patient cancéreux doit être reconnue. Les troubles et modifications de la sexualité induits par le cancer ou ses traitements doivent être discutés avec le patient au début de sa prise en charge. Des lignes de conduite internationales ont été publiées pour aider les soignants à prendre en charge cette dimension sexuelle du patient cancéreux.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à exprimer leur plus profonde gratitude à madame Ruth Bosustow et à madame Martine César pour l'aide apportée lors de la rédaction de ce manuscrit.

M. Nuytten, L. Faugeras, L. D'Hondt

RÉFÉRENCES

- http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/IncidenceProj2015-2025_finaal_171120. pdf
- 2. https://statbel.fgov.be/fr/themes/population/mortalite-et-esperance-de-vie/causes-de-deces
- Carter J, Lacchetti C, Andersen B, Barton D, et al.: Interventions to address sexual problems in people with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation of cancer care Ontario guideline. J Clin Oncol. 2018, 36 (5): 492-511.
- Hodern A. Intimacy and sexuality after cancer: a critical review of the literature. Cancer Nurs. 2008; 31 (2): E9-17.
- 5. Bath PA. Preserving sexual function in women treated for cancer. The ASCO post 01/25/2018.
- Bober S. 2018 cancer survivorship symposium: Therapeutic sexual aids frequently not available for cancer survivors who need them (abstract 134). The ASCO post 2/13/2018.
- http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/ Qualite-de-vie/Sexualite-et-fertilite/Sexualite
- Bosustow R. Cancer du sein et sexualité: informer ou s'abstenir. Travail de fin d'études pour l'obtention du titre de Bachelier en soins infirmiers 2010.

- Nelson C. Combined medical and psychological approach may help couples reclaim intimacy after prostate cancer treatment. The ASCO post 02/25/2018.
- Reese JB, Handorf E, Haythornthwaite JA. Sexual quality of life, body image distress, and psychosocial outcomes in colorectal cancer: a longitudinal study. Support Care Cancer. 2018 Apr 20. Doi: 10. 1007/s00520-018-4203-3.
- Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al.: 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: Results from the prostate cancer outcomes study. J Urol. 2008; 179 (suppl 5): S40-44.
- 12. Madorsky JG, Dixon TP. Rehabilitation aspects of human sexuality. West J Med. 1983; 139 (2): 174-6.
- Faghani S, Ghaffari F. Effects of sexual rehabilitation using the PLISSIT model on quality of sexual life and sexual functioning in post-mastectomy breast cancer survivors. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17 (11): 4845-4851.

Conflits d'intérêt:

Les auteurs ne rapportent aucun conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

CHU UCL Namur (site Godinne), Service d'Oncologie, avenue G. Thérasse 1, 5530 Yvoir

CORRESPONDANCE

Pr LIONEL D'HONDT (MD, PHD)

CHU UCL Namur (site Godinne)
Chef du Service d'Oncologie
Avenue G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir
Adresse mail : lionel.dhondt@uclouvain.be

Tel: 081 42 38 58 Fax: 081 42 38 32

Vie affective, relationnelle et sexuelle des personnes en situation de handicap: quelles ressources pour s'informer et informer?

Virginie Koopmans¹, Marie-Aude Moreau¹, Joëlle Berrewaerts¹, Nathalie Michaux

Affective, relational, and sexual life of people with disabilities: resources to inform and get informed

This article provides ideas to all health professionals willing to advise people with disabilities about their affective, relational, and sexual life. After presenting the Handicap and Sexuality Resource Center (Namur, Belgium), an institution present throughout the Walloon territory, several resources will be explored (evenings with institutions, educational tools, websites, etc.). Nowadays, this issue is more often taken into consideration. However, existing needs are still far from being met..

KEY WORDS

Social life, romantic relationships, sexuality, disability, resources, teaching tools

Cet article apporte à tout professionnel de la santé intéressé par la question de la vie relationnelle, affective et sexuelle des personnes en situation de handicap, des idées d'initiatives à conseiller aux personnes qu'il accompagne. Après une présentation du Centre de Ressources Handicaps et Sexualités présent sur tout le territoire wallon, plusieurs ressources seront explorées (soirées entre institutions, outils pédagogiques, sites internet, etc.). Aujourd'hui, cette thématique est davantage prise en considération. Toutefois, les besoins sont encore loin d'être comblés.

Que savons-nous à ce propos?

Pour les personnes en situation de handicap :

- Besoin, comme tout un chacun, d'épanouissement relationnel, affectif et sexuel
- Augmentation des initiatives proposées
- De nombreux freins encore présents

Que nous apporte cet article?

Des idées de ressources existantes en Belgique francophone :

- Services et associations actives dans le domaine,
- Activités favorisant les rencontres,
- Formations,
- Outils pédagogiques,
- Sites internet,
- Etc.

What is already known about the topic?

Regarding people with disabilities:

- People with disabilities need to engage in relationships, like everyone else, and to develop themselves emotionally and sexually.
- More initiatives are proposed.
- Many obstacles are still present.

What does this article bring up for us?

Existing resource ideas in French-speaking Belgium:

- services and associations active in the field;
- activities encouraging meetings;
- trainings;
- educational tools,
- websites, etc.

INTRODUCTION

Dans le cadre de cet article, diverses ressources concrètes relatives à la vie relationnelle, affective et sexuelle des personnes en situation de handicap seront explicitées. Cellesci reflètent le contenu des demandes reçues au cours des trois dernières années au Centre de Ressources Handicaps et Sexualités. Ces demandes émanent tant des personnes en situation de handicap elles-mêmes, que des familles et des professionnels et témoignent, à l'heure actuelle, des difficultés, pour de nombreuses personnes, de vivre une vie amicale et intime épanouie.

Ainsi, nous espérons que les professionnels de la santé (médecins, psychologues, sexologues, assistants sociaux, etc.) pourront utiliser ces informations ou les conseiller aux personnes en situation de handicap qu'elles rencontrent lors de leurs consultations.

LE CENTRE DE RESSOURCES HANDICAPS FT SEXUALITÉS DE WALLONIE

Créé en 2014, le Centre de Ressources Handicaps et Sexualités (CRHS) travaille sur l'ensemble du territoire wallon. Sa mission générale est de favoriser l'accès à la vie relationnelle, affective et sexuelle (VRAS) des personnes en situation de handicap en mobilisant les ressources existantes.

Concrètement, nous menons des actions individuelles à travers des entretiens d'informations et de relais. Nous entreprenons également des actions collectives, telles que l'organisation de salons, journées d'études, ciné-débats, etc. Nous répondons, ponctuellement, à des interpellations politiques et produisons des recherches en vue d'insuffler le développement de nouveaux projets.

Ainsi, en 2017, le Centre a répondu à de nombreuses demandes individuelles. Celles-ci concernaient principalement le travail du sexe et l'accompagnement sexuel (42,57%), les outils pédagogiques et le centre de documentation (12,87%), ainsi que les rencontres amicales et amoureuses (8,91%). Notons que certaines demandes concernaient également des informations générales sur la VRAS, des formations à destination des professionnels ou encore la recherche de services spécialisés. A titre indicatif, 50% de ces demandes proviennent de professionnels et 19,15% de personnes en situation de handicap. Les autres types de public sont des proches, des étudiants ou encore des candidats à l'accompagnement sexuel.

Face à ces demandes, l'équipe du centre analyse, tout d'abord, la situation des personnes demandeuses. Elle les informe et les oriente, ensuite, vers les opérateurs les plus adéquats. Fort de sa présence sur le terrain et de ses diverses collaborations, le centre bénéficie d'une expertise en matière de vie affective, relationnelle et sexuelle de la personne en situation de handicap. C'est pourquoi, de plus en plus de personnes font appel à lui. Enfin, le centre dispose d'un centre de documentation. Celui-ci offre la possibilité d'emprunter des outils et favorise, ainsi, la discussion, la réflexion et vise à promouvoir l'autonomie de la personne en situation de handicap.

PRÉSENTATION NON-EXHAUSTIVE DE RESSOURCES EXISTANTES EN BELGIQUE FRANCOPHONE

Un centre similaire au nôtre existe sur Bruxelles. Il s'agit du Centre de Ressources Sexualités et Handicaps de la Fédération laïque des centres de planning familial. Ayant une connaissance approfondie des ressources existantes sur le territoire bruxellois, ils nous sont complémentaires. Nous collaborons d'ailleurs régulièrement avec ces derniers, n'hésitant pas à renvoyer les demandes issues de la région bruxelloise vers eux.

Comme mentionné précédemment, nous recevons également des demandes plus généralistes concernant la VRAS et le handicap, telles que : « Quels sont les moyens de contraception les plus appropriés pour une femme paraplégique ? », « Je suis un professionnel et j'aimerais sensibiliser mes résidents aux IST », « Je suis une maman et je cherche des outils pour accompagner mon enfant dans son hygiène corporelle », etc. Face à celles-ci, nous invitons les personnes à prendre contact avec le centre de planning familial le plus proche de chez eux. En effet, ces centres sont ouverts à tous et de plus en plus de professionnels y travaillant se forment aux spécificités de la VRAS dans le domaine du handicap. Il n'est donc pas toujours nécessaire, pour les personnes en situation de handicap, de faire appel à un service spécialisé. Ils peuvent, comme tout un chacun, trouver des réponses au sein de services généralistes. Le site www.loveattitude.be réfère l'ensemble des centres de planning familial en Wallonie mais aussi à Bruxelles. Certaines ASBL, comme Inclusion et la Fédération National pour la Promotion des Handicapés, proposent également aux personnes ayant une déficience intellectuelle, des journées de formation relatives à la VRAS. Par ailleurs, si la personne souhaite être suivie par un professionnel, sur du plus long terme, le CRHS bénéficie d'une liste de professionnels indépendants (sexoloques, psychologues, gynécologues, etc.) sensibilisés et formés au handicap.

En outre, certaines personnes éprouvent des difficultés à entrer en contact avec un professionnel et à dévoiler leur vie intime. Certains préfèrent donc rester anonymes. Pour ces personnes, une réponse existe également. En effet, la possibilité leur est offerte de poser leurs questions anonymement sur le site internet www.haxy.be. Il s'agit d'un site dédié spécifiquement à la vie relationnelle, affective et sexuelle des personnes en situation de handicap. Il propose, d'une part, à toute personne de poser des questions de façon anonyme et de recevoir une réponse de la part d'un collectif d'experts. D'autre part, le site propose une plate-forme d'échange d'outils et d'idées d'animation entre professionnels de la VRAS (tant des institutions que des centres de planning familial).

D'autres personnes préfèrent, toutefois, exprimer leurs demandes en face à face. Ainsi, afin de faciliter les contacts et de rencontrer un maximum d'intervenants dans le domaine, un événement a été mis en place par l'AViQ, en partenariat avec le Centre de Ressources Handicaps et

Sexualités. Il s'agit du salon « EnVie d'Amour ». Celui-ci a été mis en place en 2016 et a eu lieu à Namur Expo. Suite à l'énorme succès que ce salon a pu rencontrer, plus de 7000 entrées sur trois jours, une seconde édition a eu lieu en 2018.

L'une des demandes les plus récurrentes concerne les rencontres amicales et amoureuses. Lorsque nous recevons ce type de demande, nous analysons, tout d'abord, la situation de la personne et nous nous posons les questions suivantes : est-ce que la personne sait se déplacer, est-elle autonome, participe-t-elle déjà à des activités, a-t-elle un réseau social? etc. En fonction de ce qu'elle souhaite, nous pouvons lui proposer de participer à des activités organisées par des services œuvrant dans le domaine du handicap, comme par exemple Altéo, l'Association socialiste de la personne handicapée, la Fédération multisports adaptés ou encore d'autres ASBL. Nous pouvons également lui conseiller d'intégrer une maison de jeunes, un comité de quartier, un club sportif, une académie ou encore de mettre en place du bénévolat. L'idée est de favoriser l'inclusion de la personne en situation de handicap et de multiplier les possibilités de rencontre.

Par ailleurs, il existe différents lieux où les personnes en situation de handicap, vivant ou non en institution, peuvent se retrouver pour faire des rencontres et danser. Ces aprèsmidis dansantes ou encore ces soirées se font dans des lieux publics. Soulignons les initiatives de « l'Han'discothèque » au Cube à Barchon, lancée par deux éducateurs d'un foyer spécialisé, ou encore du « Moulin de Solières » à Huy. Dans cette optique, un concept innovant existe depuis quelques années sur Namur : « Les Friday Night Fever ». A l'initiative des Résidences Frères Mutien Marie de Malonne, une soirée est organisée tous les trois mois dans le centre de Namur. Ces soirées, légèrement encadrées, dans la ville, sans surveillance permanente d'un éducateur ou d'un parent, permettent aux personnes d'être et de faire « comme tout le monde » mais surtout d'être considérées comme des personnes adultes, capables de choix réfléchis. Espérons que ce concept puisse dépasser la province et susciter des actions similaires ailleurs.

Il existe également des initiatives de rencontres interinstitutionnelles. Par exemple, le projet « Parlons d'amour », qui existe depuis 2009, propose aux résidents d'une dizaine d'institutions de partager une après-midi ou une soirée festive tous les mois. L'objectif est d'aider les personnes ayant une déficience intellectuelle à créer des liens affectifs et amicaux, et à forcer un peu le hasard en leur offrant des alternatives auxquelles leur handicap les empêche généralement d'accéder.

En vue de favoriser des rencontres, internet et les réseaux sociaux peuvent également jouer un rôle non négligeable. Même si un accompagnement à la prévention des risques liés aux réseaux sociaux serait indispensable pour certaines personnes, ces modes de rencontre peuvent être bénéfiques et aider certains à sortir de leur solitude. Il a d'ailleurs été observé par les équipes éducatives que surfer sur la toile apporte le sentiment « d'être comme les autres ». En outre, certains sites de rencontres destinés aux personnes porteuses de handicap existent.

Comme précisé ci-dessus, 42,57% des demandes individuelles faites au CRHS concernent la guestion du travail du sexe et de l'accompagnement sexuel. Ce besoin est donc fortement exprimé par les personnes en situation de handicap et notre mission est d'y apporter une réponse bienveillante et sécurisante. Concernant l'accompagnement sexuel, le CRHS réfère vers l'ASBL ADITI qui est, pour le moment, la seule asbl en Belgique à former des accompagnant(e)s sexuel(le)s et mettre ceux-ci en contact avec les personnes demandeuses. Notons que cette demande nécessite au préalable un entretien avec un responsable d'ADITI afin de clarifier et de travailler la demande. Ensuite, l'accompagnant sexuel prend contact avec son client dans le but de programmer la rencontre. Précisons que l'accompagnement sexuel reste encore un sujet sensible en Belgique et reste à ce jour assimilé à la prostitution. Si la personne veut se tourner vers le travail du sexe dit « classique », les professionnels des services l'encadrant sont parfois amenés à l'accompagner dans sa demande : prendre contact à l'avance avec le travailleur du sexe, demander si le travailleur accepte les personnes porteuses de handicap, se renseigner sur l'accessibilité aux personnes à mobilité réduite, etc. Enfin, une dernière alternative existe. Il s'agit du massage tantrique. Ainsi, il correspondra à la demande des personnes plus centrées sur leur corps, le toucher ou encore la sensualité.

ET POUR LES PROFESSIONNELS?

En tant que professionnel, il est possible de se sensibiliser et de se former aux thématiques de la vie affective, relationnelle et sexuelle des personnes en situation de handicap. Des associations et des travailleurs indépendants proposent des cycles de formation un peu partout en Wallonie et à Bruxelles. Pour le professionnel issu du secteur du handicap ou encore des centres de planning familial, il existe des rencontres interinstitutionnelles dédiées à cette thématique, comme celles de « For'Hommes et Femmes ». Celles-ci existent depuis plus de 7 ans et regroupent une série d'institutions provenant de toute la Wallonie. Il existe également d'autres plates-formes regroupant des professionnels comme par exemple le collectif « Osons la relation » à Ciney.

DES OUTILS PÉDAGOGIQUES QUI ABORDENT LA VIE AFFECTIVE ET SEXUELLE

Plusieurs outils pédagogiques permettent aux personnes concernées et à leurs proches de s'informer quant aux conséquences de leur pathologie sur la vie affective, relationnelle et sexuelle et de connaître les aides disponibles. Ces outils permettent également aux professionnels de mieux comprendre les besoins et le vécu des personnes en situation de handicap dans ce domaine. Concernant le handicap moteur, trois outils ont été conçus par le centre Handicap et Santé de l'asbl ARAPH (Association de Recherche et Action en faveur des Personnes Handicapées) et sont destinés spécifiquement aux personnes blessées

médullaires (1), aux personnes ayant une infirmité motrice cérébrale (2) et aux personnes ayant une maladie neuromusculaire dégénérative (3).

En ce qui concerne les personnes ayant une déficience intellectuelle, plusieurs outils sont également disponibles afin d'aborder avec elles la vie affective, relationnelle et sexuelle. Par exemple, le programme « Des femmes et des hommes » (4) permet de mettre en place des séances d'éducation à la vie affective et sexuelle ou des groupes de paroles avec un petit groupe d'adolescents ou d'adultes. A travers huit livrets pédagogiques, cet outil propose de nombreuses idées d'animations qu'on peut éventuellement adapter pour des consultations individuelles ou de couple.

Les personnes ayant une déficience intellectuelle pourront également trouver, par elles-mêmes, des informations sur le site internet « Visa pour le Net ». Ce site propose des informations rédigées en facile à lire et à comprendre sur de nombreuses thématiques, dont la vie affective et sexuelle. Enfin, le Centre de Ressources Handicaps et Sexualités dispose de nombreux autres outils pédagogiques au sein de son centre de documentation. Ceux-ci peuvent être empruntés et testés avec des groupes ou de manière individuelle.

EN CONCLUSION

La thématique de la vie relationnelle, affective et sexuelle des personnes en situation de handicap est prise en considération par de plus en plus d'acteurs. Une série d'initiatives existent et peuvent être proposées aux personnes concernées et aux professionnels. Toutefois, des manques se font encore sentir, notamment en ce qui concerne les possibilités de rencontres amicales et amoureuses. Ainsi, nous espérons que davantage d'acteurs de terrain puissent se mobiliser afin de répondre à ces besoins : une des missions du Centre de Ressources étant de pouvoir soutenir les initiatives développées en Région wallonne.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Aborder la vie relationnelle, affective et sexuelle n'est pas une chose aisée, ni pour les personnes elles-mêmes, ni pour les professionnels. Il est dès lors important que lorsqu'une personne arrive à se confier, qu'elle se sente entendue et éventuellement orientée vers un service plus spécialisé qui pourra répondre à sa demande.

RÉFÉRENCES

- Delhaxhe C, Berrewaerts J, Mercier M. Vie affective, relationnelle et sexuelle. Les personnes blessées médullaires. Presses universitaires de Namur, Namur, 2008.
- (2) Berrewaerts J, Delhaxhe C, Mercier M, Moreau M-A, Quinaux A. Vie affective, relationnelle et sexuelle. Les personnes ayant une infirmité motrice cérébrale. Presses universitaires de Namur, Namur, 2014.
- (3) Berrewaerts J, Jacques V, Mercier M, Moreau M-A. Vivre, lutter, aimer avec une maladie neuromusculaire. Presses universitaires de Namur, Namur, 2016.
- (4) Delville J, Mercier M, Merlin C. Des femmes et des hommes. Programme d'éducation affective, relationnelle et sexuelle destiné aux personnes déficientes mentales. Presses universitaires de Namur, Namur, 2016, 2e Edition.

AFFILIATIONS

Centre de Ressources Handicaps et Sexualités

CORRESPONDANCE

JOËLLE BERREWAERTS

Centre de Ressources Handicaps et Sexualités Rue de la Tour 7, 5000 Namur 081/84.02.47 info@handicaps-sexualites.be