

SEPTEMBRE 2020

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



**Louvain
médical**

Dyslipidémie: recommandations de traitement

NASH: facteurs de risque

Parkinson: traitement

Pied diabétique: prise en charge

Intelligence artificielle

Mélanome: onco-dermatologie

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	J.L. MEDINA
B. BOLAND	PH. HANTSON	R. OPSOMER
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
I. 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
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSEN
J. DONCKIER	D. MAITER	B. TOMBAL
A. FERRANT	J.M. MALOTEUX	D. VANPEE
P. GIANELLO	L. MAROT	J.C. YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	Fr. HOUSSIAU	A. PASQUET
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	J.M. MALOTEUX
C. HERMANS	J. MORELLE	F. SMETS

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

SEPTEMBRE 2020

ÉDITORIAL

Le Louvain Médical, compagnon de votre rentrée

Cédric Hermans..... 395

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

**Que retenir des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie
et de la Société Européenne d'Athérosclérose (2019) sur le traitement des
dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires ?**

Olivier S. Descamps, Johan De Sutter, Ann Mertens, Caroline Wallemacq,
Michel Langlois, Ann Verhaegen, Ernst Rietzschel, Guy De Backer 396

HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

Physiopathologie de la NASH : de nouveaux facteurs de risque identifiés ?

Nicolas Lanthier 405

NEUROLOGIE

**Le traitement médicamenteux des symptômes moteurs de la maladie de
Parkinson**

Eric Mormont 411

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

**Prise en charge de l'infection du pied diabétique :
recommandations pratiques et antibiotiques**

Laura Orioli, Bernard Vandeleene, Dan Putineanu, Caroline Briquet,
Hector Rodriguez-Villalobos, Jean Cyr Yombi..... 418

MÉDECINE ET IA

Réflexion sur l'apport de l'intelligence artificielle à la pratique médicale

Théophile Godfraind 428

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Onco-dermatologie et chirurgie dermatologique

Laetitia Famerée, Isabelle Tromme, Benoit Lengelé, Audrey Lentini,
Marie Baeck 436

QUE RETENIR DES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE ET DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE D'ATHÉROSCLÉROSE (2019) SUR LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES POUR LA PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ?

Olivier S. Descamps, Johan De Sutter, Ann Mertens, Caroline Wallemacq, Michel Langlois, Ann Verhaegen, Ernst Rietzschel, Guy De Backer

Louvain Med 2020 septembre; 139 (07): 396-404

Les membres de la Société Belge d'Athérosclérose et de Cardiologie ont revisité en 10 questions les points principaux des nouvelles recommandations de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) et de Cardiologie (ESC) en matière de traitement des dyslipidémies pour la prévention des Maladies Cardio-Vasculaires Athérosclérotiques (MCVA). Ces nouvelles lignes directrices sont sous-tendues par un certain nombre de concepts-clés parmi lesquels la certitude que le cholestérol LDL est une des causes du développement de l'athérosclérose, que la réduction du cholestérol LDL permet de réduire le risque cardiovasculaire, que ce bénéfice cardiovasculaire est le même quelle que soit la manière dont cette réduction est obtenue (nutrition, statine, ézétimibe, inhibiteur du PCSK9, ...) et qu'il n'y a pas de limite inférieure à cet effet et pas de danger aux taux extrêmement bas de cholestérol LDL.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NASH : DE NOUVEAUX FACTEURS DE RISQUE IDENTIFIÉS ?

Nicolas Lanthier

Louvain Med 2020 septembre; 139 (07): 405-410

En raison de la prévalence croissante de l'obésité, la maladie hépatique stéatosique d'origine non-alcoolique (NAFLD) est devenue la principale cause de maladie chronique du foie dans le monde. La NAFLD représente un spectre d'atteintes hépatiques de sévérité variable allant de la stéatose isolée à la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), une condition avec un risque de fibrose progressive et de développement de cirrhose. L'identification des cas de NAFLD et de NASH est importante afin de prévenir l'aggravation de la maladie et de fournir des outils adéquats pour contrecarrer les facteurs causaux. Les facteurs de risque associés à la NAFLD et à la NASH comprennent les comorbidités cliniques telles que la présence d'un syndrome métabolique plutôt qu'un indice de masse corporelle élevé. D'autres récentes caractéristiques sont identifiées et discutées dans cette article telles que le type d'alimentation, la dysbiose intestinale, la prédisposition génétique, le tissu adipeux brun altéré, les altérations musculaires, la perturbation du rythme circadien ou les produits chimiques environnementaux.

LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES SYMPTÔMES MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON

Eric Mormont

Louvain Med 2020 septembre; 139 (07): 411-417

Cet article présente les différentes classes pharmacologiques et les stratégies thérapeutiques aux différents stades de la maladie de Parkinson. Le traitement actuel est uniquement symptomatique. La lévodopa reste le traitement le plus efficace avec la balance bénéfique/risque la plus avantageuse. Elle constitue le traitement de premier choix pour la plupart des patients. Afin de retarder l'apparition de complications motrices comme les dyskinésies ou l'akinésie de fin de dose, les agonistes dopaminergiques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B peuvent être envisagés en première intention chez les patients jeunes avec une forme peu invalidante de la maladie. Les fluctuations motrices peuvent être améliorées en adaptant le nombre de prise de lévodopa ou en y associant un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la monoamine oxydase ou un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase. Les dyskinésies invalidantes justifient parfois une réduction du traitement dopaminergique ou l'usage de l'amantadine. Les patients présentant des complications motrices sévères peuvent bénéficier d'un traitement par Duodopa ou apomorphine sous-cutanée.

PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION DU PIED DIABÉTIQUE : RECOMMANDATIONS PRATIQUES ET ANTIBIOTIQUES

Laura Orioli, Bernard Vandeleene, Dan Putineanu, Caroline Briquet,
Hector Rodriguez-Villalobos, Jean Cyr Yombi

Louvain Med 2020 septembre; 139 (07): 418-427

L'infection est une complication fréquente de l'ulcère du pied diabétique. Elle est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic pour le pied et pour le patient. Sa prise en charge est complexe et multi-disciplinaire. Notre article résume les principes généraux de la prise en charge de l'infection du pied diabétique, basés principalement sur les nouvelles recommandations du Groupe de Travail International pour le Pied Diabétique (*International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF*) et présente les recommandations antibiotiques, basées sur la classification PEDIS, telles qu'elles sont appliquées aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

RÉFLEXION SUR L'APPORT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE À LA PRATIQUE MÉDICALE

Théophile Godfraind

Louvain Med 2020 septembre; 139 (07): 428-435

L'intelligence artificielle (IA) est l'imitation de l'intelligence humaine par des machines dans lesquelles sont introduits des programmes informatiques. Elle analyse des données et contribue à la prise de décisions. L'ordinateur réalise des tâches accomplies par les humains sur la base d'algorithmes. La loi de Moore constate que la capacité des ordinateurs, qui suit une augmentation exponentielle, double tous les 18 mois. Sur cette base, l'IA dépasserait l'intelligence humaine vers 2050. La machine learning imite la structure et les méthodologies de fonctionnement d'un cerveau humain. Elle est alimentée par les big data qui sont une masse de données hétérogènes qu'elle peut traiter à un rythme bien au-delà des capacités humaines et dans lesquelles elle peut regrouper des données exploitables. À cette branche virtuelle de l'IA s'ajoute la branche physique des robots. Il a été démontré que le diagnostic médical est mieux assuré par les médecins que par les programmes actuels de diagnostic. Toutefois, dans le cas du cancer du sein, bien qu'aucun algorithme d'IA n'ait surpassé les radiologues, un ensemble d'algorithmes d'IA combinés à une évaluation radiologique dans un dépistage à lecteur unique a amélioré la précision globale du diagnostic. Seul le médecin qui fait preuve d'empathie et non la machine, qui en est dépourvue, est habilité à poser un diagnostic. L'information correcte du patient conforte la confiance du malade.

ONCO-DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE DERMATOLOGIQUE

Laetitia Famerée, Isabelle Tromme, Benoit Lengelé, Audrey Lentini, Marie Baeck

Louvain Med 2020 septembre; 139 (07): 436-445

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 7 octobre 2019 consacrée au mélanome et à la chirurgie en onco-dermatologie. Le Professeur Isabelle Tromme, dermatologue et le Professeur Benoit Lengelé, chirurgien plasticien, tous deux appartenant à la Clinique du mélanome au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc nous ont présenté plusieurs cas cliniques, illustrant la prise en charge multidisciplinaire de cette tumeur mélanocytaire.

Le Louvain Médical, compagnon de votre rentrée



Longtemps attendue, souvent incertaine, différente et soumise à un certain nombre de contraintes imposées par la crise sanitaire, la rentrée 2020 s'est faite. A cette occasion, la rédaction du Louvain Médical est heureuse de revenir vers vous et de vous proposer un numéro de qualité abordant des sujets variés.

Nouvelles recommandations concernant le traitement des dyslipidémies, physiopathologie de la NASH, traitement de la maladie de Parkinson, pied diabétique et intelligence artificielle, autant de sujets développés dans cette édition et qui devraient satisfaire les attentes et les intérêts de notre large lectorat.

Après une édition spéciale qui aura reçu un accueil extraordinaire et un supplément « masques » plébiscité, ce numéro a pris l'initiative d'une pause COVID-19.

Les prochaines éditions ne manqueront toutefois pas de refaire le point sur la pandémie et ses multiples implications en sollicitant nos experts.

Cette rentrée est aussi l'occasion de rappeler quelques défis importants pour notre revue. Sans contexte, la priorité est de vous offrir des articles de qualité, généraux, couvrant des problématiques fréquentes.

Tel qu'en atteste ce numéro qui ne publie aucune observation clinique ponctuelle, la priorité est de limiter le nombre de case reports, surtout s'il s'agit de raretés.

L'autre défi est d'emboîter le pas à la révolution digitale qui accompagne la pandémie. Cette révolution semble irréversible et façonne un monde nouveau où les interactions et la communication prennent d'autres formes. Le Louvain Médical se doit de prendre la vague et de valoriser ces outils (Webinaires, résumés vidéos) pour diffuser son contenu.

Avec ces quelques mots, la rédaction vous souhaite un excellent début d'année académique au cours de laquelle le Louvain Médical nourrit l'ambition de vous servir de compagnon de lecture, de connaissance et de partage.

Professeur Cédric Hermans
Rédacteur en chef

Que retenir des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose (2019) sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires ? *

Olivier S. Descamps¹, Johan De Sutter², Ann Mertens³, Caroline Wallemacq⁴, Michel Langlois⁵, Ann Verhaegen⁶, Ernst Rietzschel⁷, Guy De Backer⁸

What should be taken into account from the 2019 recommendations of the European Atherosclerosis Society and European Society of Cardiology concerning dyslipidemia management for preventing atherosclerotic cardiovascular disease?

Several members of the Belgian Societies of Atherosclerosis and Cardiology have revisited in the form of 10 questions the main points of the new recommendations of the European Atherosclerosis Society (EAS) and European Society of Cardiology (ESC) concerning dyslipidemia management for preventing atherosclerotic cardiovascular disease (AVD). These new guidelines are underpinned by a number of key concepts, including the certainty that LDL cholesterol is the major cause underlying the development of atherosclerosis, that reducing LDL cholesterol helps diminish cardiovascular risk, that this cardiovascular benefit is the same regardless of how this reduction is met (nutrition, statin, ezetimibe, or PCSK9 inhibitor), and that there is neither a lower limit to this effect nor any danger at all of extremely low LDL cholesterol levels. To effectively put this knowledge into practice, a step-by-step approach is recommended; thereby enabling us to weight the intensity of the preventive approach based on individuals' overall MCVA risk and their baseline (untreated) LDL-C levels.

KEY WORDS

Cardiovascular prevention, risk factor, cholesterol, diabetes, statin

Les membres de la Société Belge d'Athérosclérose et de Cardiologie ont revisité en 10 questions les points principaux des nouvelles recommandations de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) et de Cardiologie (ESC) en matière de traitement des dyslipidémies pour la prévention des Maladies Cardio-Vasculaires Athérosclérotiques (MCVA). Ces nouvelles lignes directrices sont sous-tendues par un certain nombre de concepts-clés parmi lesquels la certitude que le cholestérol LDL est une des causes du développement de l'athérosclérose, que la réduction du cholestérol LDL permet de réduire le risque cardiovasculaire, que ce bénéfice cardiovasculaire est le même quelle que soit la manière dont cette réduction est obtenue (nutrition, statine, ézetimibe, inhibiteur du PCSK9, ...) et qu'il n'y a pas de limite inférieure à cet effet et pas de danger aux taux extrêmement bas de cholestérol LDL.

Avec le soutien de : Jean-Luc Balligand (CU Saint-Luc, Bxl), Cristiana Banu (CHL, Luxembourg, présidente de la société luxembourgeoise de cardiologie), Christophe Beauloye (CU Saint-Luc, Bxl), Antoine Bondue (Hôpital Erasme, Bxl, président du comité scientifique de la Ligue Cardiologique Belge), Samuel Bruno (CHWAPI, Tournai), Stéphane Carlier (CHU Ambroise Paré, Mons), Fabian Chenot (GHDC, Charleroi), Patrick Chenu (CU Saint-Luc, Bxl), Agnesca Ciarka (Bruxelles & UZ Leuven), Antoine De Meester (CH Jolimont, La Louvière), Fabien Demeure (CU Montgodinne, représentant du Young Cardiologists Club de la BSC), Hubert Dereppe (CHWAPI, Tournai), Martine Dethy (Medimarien, Bruxelles), Cécile Goffinet (Clinique Saint Jean, Bxl), Michel Guillaume (CHU Charleroi), Michel Hermans (CU Saint-Luc, Bxl), Etienne Hoffer (CHR de la Citadelle, Liège), Raymond Kacenenbogen (CHU Saint-Pierre, Bruxelles), Patrizio Lancellotti (CHU Liège Président de la BLC), Attilio Leone (CHU Tivoli, La Louvière), Pascal Lefèbvre (CHU Charleroi), Fabienne Liénard (CHU Tivoli, La Louvière), Meta-Celestine Mbuyamba (CHR Citadelle, Liège), Nicolas Paquot (CHU de Liège), Daniela Pencu (GHDC, Charleroi), Alexandre Persu (CU Saint-Luc, Bxl), Philippe Van de Born (Hôpital Erasme, Bxl), Alina Vlase (CHWAPI, Tournai)



INTRODUCTION

En 2019, de nouvelles recommandations ont été formulées sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) par un groupe de travail de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS). Ce document assez long (78 pages) est disponible (1) ainsi que sa version de poche (www.escardio.org/guidelines).

La Société Belge d'Athérosclérose a fait une sélection de ce qui est important pour la pratique quotidienne. Les recommandations de classe I sont basées sur des preuves et/ou un consensus sur lesquels tout le monde est d'accord ; les recommandations de classe II sont plus controversées et sont divisées en IIa où les preuves et/ou consensus sont en faveur de l'utilité et l'efficacité alors qu'en classe IIb il y a moins de preuves et/ou de consensus.

Le traitement des dyslipidémies pour la prévention des MCVA est basé principalement sur une réduction des taux sanguins des lipoprotéines de basse densité (LDL) qui peut être estimée en mesurant le taux de cholestérol de ces LDL : le taux de cholestérol LDL (LDL-C). Le lien entre LDL et MCVA est maintenant clairement considéré comme causal (2) et les nombreuses études d'intervention randomisées et contrôlées ont démontré qu'une réduction de LDL-C s'accompagne d'une prévention des MCVA avec comme règle de base que chaque réduction additionnelle de 40 mg/dL entraîne une réduction de 20 % des MCVA (3).

Afin de mettre ces connaissances en pratique de manière efficace, une approche étape par étape est recommandée pour pondérer l'intensité de l'approche préventive en fonction du risque global de MCVA d'un individu et de son taux de base (non traité) de LDL-C.

Nous abordons dans ce document certaines des questions qui peuvent se poser dans la pratique quotidienne.

QUI EST ÉLIGIBLE À UNE PRÉVENTION DE MCVA ?

En principe, tout le monde mais, dans la pratique, l'approche individuelle dépendra du risque global de MCVA et du taux de base (non traité) de LDL-C. En évaluant le risque global, la population sera divisée en quatre « catégories » de risque global comme cela est indiqué à la figure 1, risque « très élevé », « élevé », « modéré » et « faible ».

Pour les personnes sans MCVA, diabète, insuffisance rénale ou sans valeur extrême de facteur de risque, il est recommandé d'estimer le risque global cardiovasculaire (CV) grâce au modèle SCORE ; ce dernier est recommandé parce que ce modèle peut être recalibré dans chaque pays en tenant compte des données nationales. Cela a été réalisé pour la Belgique (4) comme il est présenté dans la figure 2. Dans les directives ESC/EAS de 2019, il est également recommandé de tenir compte d'autres facteurs qui ne sont pas inclus dans le modèle (le tableau 1 montre de tels facteurs), mais qui peuvent nuancer l'évaluation du risque CV total. D'autres para-

mètres lipidiques tels que le cholestérol HDL (HDL-C), les triglycérides (TG) et la Lipoprotéine(a) (Lp(a)) influencent aussi le risque CV total. Il est également recommandé de rechercher la présence d'athérosclérose subclinique chez les personnes à risque modéré à l'aide d'une tomographie cardiaque (coroscaner ou score calcique) et/ou d'une échographie carotidienne ; ce résultat peut entraîner un reclassement du risque modéré vers faible ou élevé selon les résultats et donc avec des conséquences sur la prévention (Tableau 1).

La figure 2 montre comment estimer le risque de MCVA à partir du modèle SCORE pour la Belgique suivant les taux de HDL-C et la présence d'antécédents familiaux de MCVA prématurées (5).

CHEZ QUEL PATIENT FAUT-IL MAXIMALISER L'APPROCHE PRÉVENTIVE ?

Les patients que l'on identifie dans la catégorie à « **risque élevé** » ou à « **risque très élevé** ».

Ces patients sont identifiables par leur histoire clinique (Figure 1).

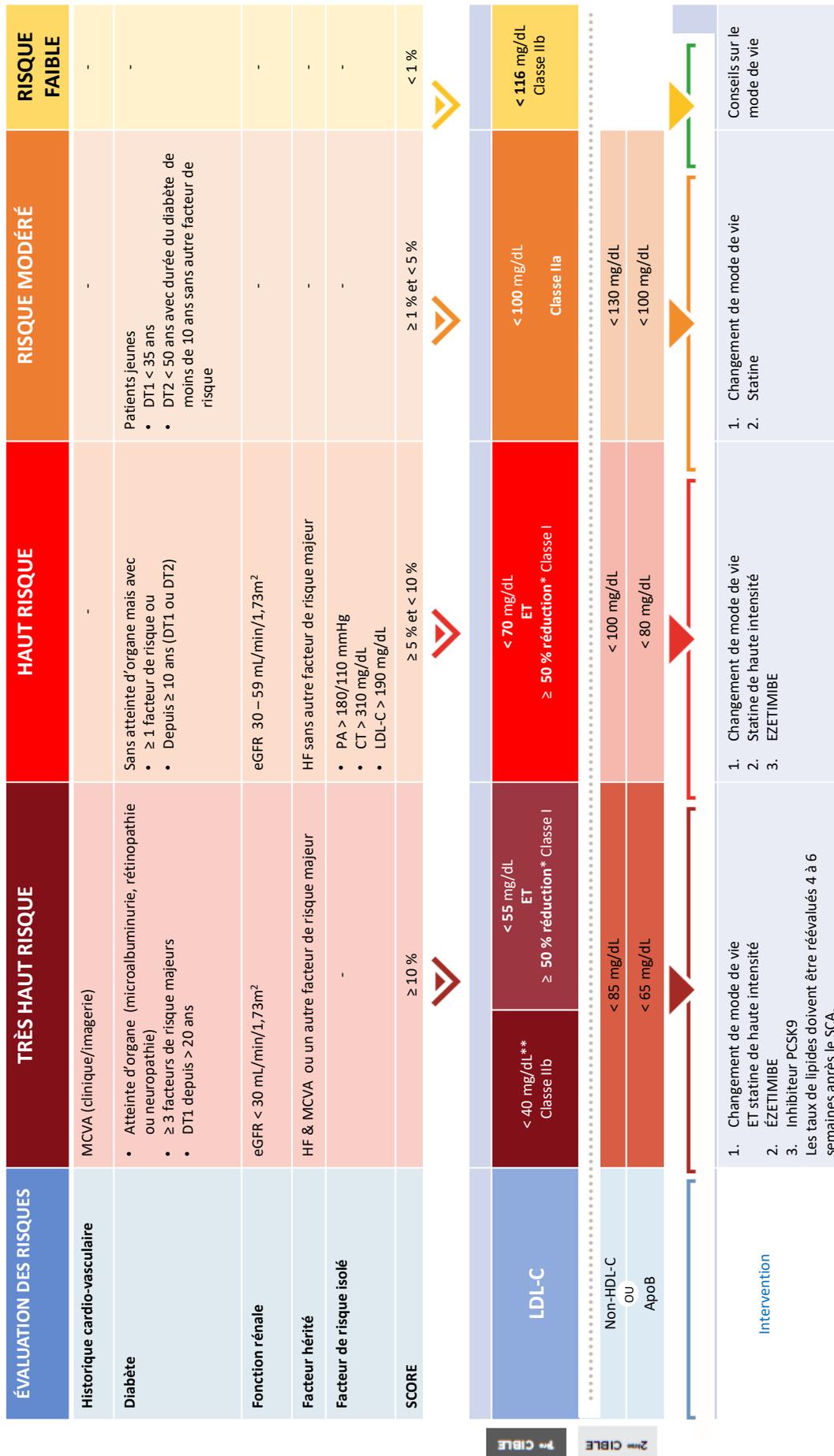
Un patient est dit à « **risque très élevé** » lorsqu'il présente une des situations cliniques suivantes :

- des antécédents de maladies cardiovasculaires ;
- une insuffisance rénale sévère (eGFR < 30 mL/min/1.73m²) ;
- un diabète compliqué d'une atteinte d'au moins un organe-cible ou associé à ≥ 3 facteurs de risque majeurs ou un diabète de type 1 de durée supérieure à 20 ans ;
- une hypercholestérolémie familiale compliquée de MCVA ou associée à ≥ 1 autre facteur de risque majeur ;
- le patient chez qui la charte SCORE estime un risque de mortalité cardiovasculaire d'au moins 10 % à 10 ans (Figure 2).

Un patient est à « **risque élevé** » lorsqu'il présente une des situations cliniques suivantes :

- une insuffisance rénale modérée (eGFR 30-59 mL/min/1.73m²) ;
- un diabète sans atteinte d'organe-cible, de durée supérieure à 10 ans ou associé à ≥ 1 facteur de risque ;
- une hypercholestérolémie familiale sans autre facteur de risque ;
- un facteur de risque isolé mais fortement élevé comme une pression artérielle > 180/110 mmHg, un taux de cholestérol total > 310 mg/dL ou de LDL-C > 190mg/dL ;
- le patient chez qui la charte de SCORE estime un risque de mortalité cardiovasculaire entre ≥ 5 et <10 % à 10 ans (Figure 2).

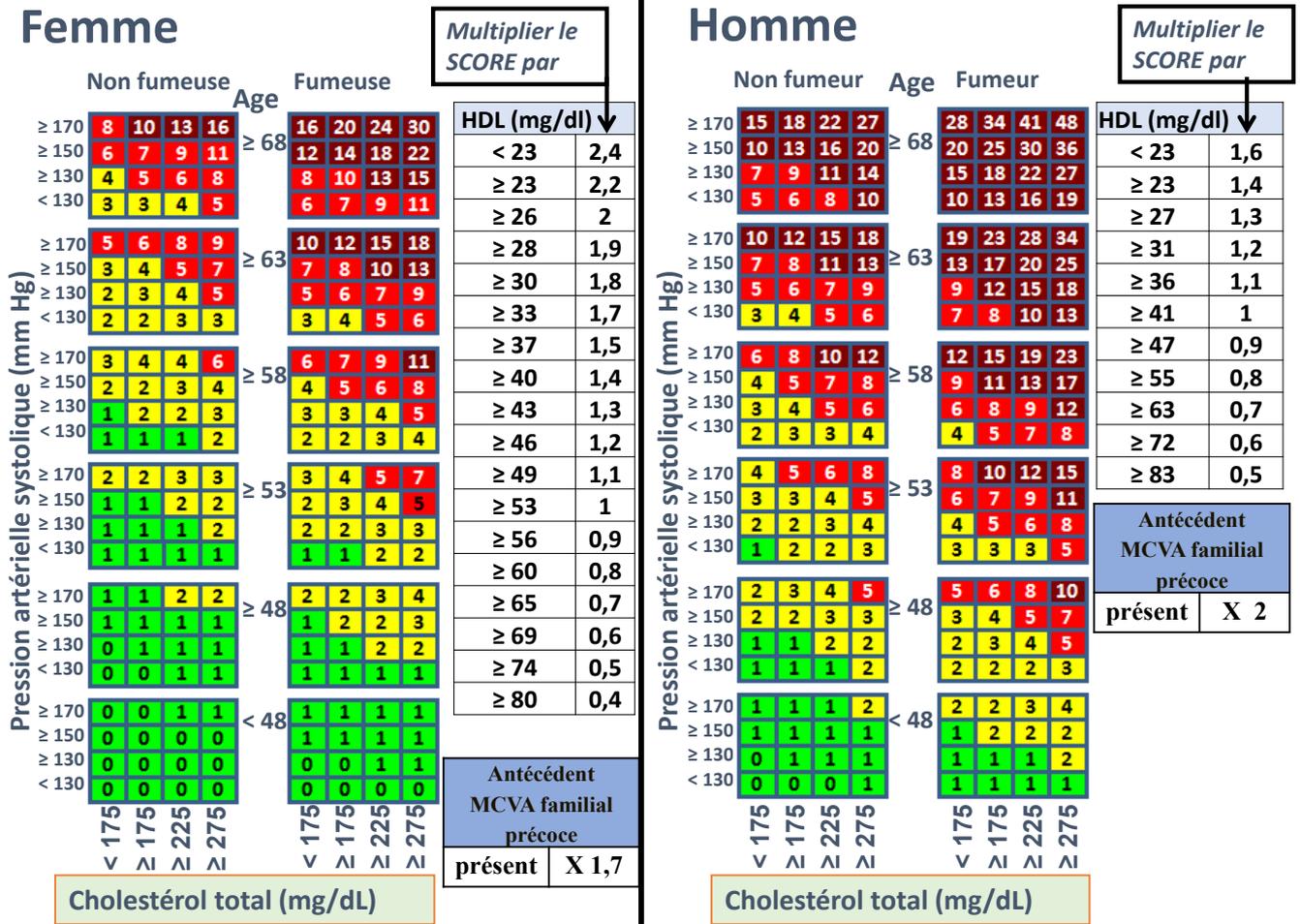
FIGURE 1. Algorithme de prévention cardiovasculaire avec ses trois étapes



MCVA: Maladie Cardiovasculaire Athérosclérotique/* par rapport à la valeur non traitée/ PA: Pression Artérielle/CT: Cholestérol Total/ DT1: Diabète de Type 1/DT2: Diabète de Type 2/ HF: Hypercholestérolémie Familiale/ SCA :Syndrome Coronarien Aigu; **: voir texte

Les étapes sont, d'abord la prédiction du risque cardiovasculaire, ensuite la planification des cibles et enfin la prescription des thérapeutiques appropriées pour atteindre ces cibles.

FIGURE 2. La charte SCORE



L'estimation du risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans peut être calculée en classant le patient dans ce tableau en fonction de la présence de facteurs classiques de risque (âge, sexe, tabagisme, pression artérielle systolique, cholestérol total) et peut être encore nuancée ensuite en multipliant ce pourcentage de risque par un facteur de multiplication donné en fonction du taux de cholestérol HDL et de la présence d'antécédents familiaux de MCVA prématurées.

TABLEAU 1. Facteurs qui peuvent nuancer le risque SCORE

- Précarité (origine de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire)
- Obésité et obésité centrale mesurée par l'IMC et la circonférence abdominale
- Sédentarité
- Stress psychosocial (incluant le burn-out)
- Histoire familiale de MCVA prématurées (homme < 55 ans; femme < 60 ans)
- Désordres psychiatriques majeurs
- Maladie inflammatoire chronique auto-immune
- Traitement pour le SIDA
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Fibrillation auriculaire; Hypertrophie ventriculaire gauche; Stéatose hépatique non alcoolique
- Maladie rénale chronique

FAUT-IL SE DÉINTÉRESSER DU PATIENT À RISQUE BAS ET MODÉRÉ ?

Non ! Chez ceux-ci, les recommandations nous encouragent à contextualiser et à repérer ainsi les plus critiques, c'est-à-dire ceux qui risquent de se retrouver dans la catégorie à « risque élevé » ou à « risque très élevé » dans un futur proche ou qui pourraient être assimilés à ces catégories par la présence d'autres facteurs de risques (facteurs « modificateurs ») (voir Tableau 1).

Chez les jeunes patients à « risque bas » et à « risque modéré », le médecin peut s'aider de la charte par une simple extrapolation à un âge plus élevé. L'illustration de cette extrapolation permettra aux patients de comprendre la nécessité d'adapter leur mode de vie afin de leur éviter d'arriver dans la zone rouge/rouge foncé quand ils seront plus vieux.

Les conseils diététiques doivent être appliqués dans toutes les catégories de risque y compris dans les catégories de « risque faible » et de « risque modéré ». C'est un des changements importants dans ces nouvelles recommandations, puisqu'elles veulent donner une place plus prioritaire à l'équilibre diététique, au point d'ailleurs qu'elles ont fixé, pour les patients à « faible risque », la nécessité d'essayer d'atteindre un taux de cholestérol LDL inférieur à 116 mg/dL par une adaptation du régime alimentaire.

QUELS OBJECTIFS DE LDL-C FAUT-IL ATTEINDRE EN FONCTION DU RISQUE GLOBAL DE MCVA ET POURQUOI A-T-ON ABAISSÉ DE NOUVEAU LES CIBLES PAR RAPPORT AUX RECOMMANDATIONS PRÉCÉDENTES ?

Les valeurs cibles pour le LDL-C sont décidées en fonction de la catégorie de risque CV total, comme présentées à la figure 1. Ces valeurs cibles de LDL-C ont récemment été ajustées sur la base d'une synthèse critique de l'évidence scientifique dont on dispose ; la classe de recommandations est présentée à la figure 1 pour chaque catégorie de risque.

Ainsi, les nouvelles recommandations sont caractérisées par un abaissement important des cibles thérapeutiques du LDL-C et la nécessité de réduire d'au moins de 50 % le taux de LDL-C chez les patients à « risque élevé » et « risque très élevé ». Chez ces derniers patients, le principe est « the lowest is the best », c'est-à-dire réduire le LDL-C au maximum de nos possibilités et de la tolérance. Les cibles sont justifiées par le fait que l'on a démontré qu'une diminution du LDL-C en dessous de 70 mg/dL permettait une régression des plaques d'athérome et que chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires, c'est cette régression des plaques qui permettait une prévention CV efficace.

Il est vrai que chaque nouvelle directive nous demande de reculer les cibles de LDL-C vers des taux de plus en plus bas. Ceci n'a rien d'étonnant, ni d'inquiétant, ni de commandé par les firmes pharmaceutiques quand on connaît l'historique des études cliniques qui ont enrichi

les évidences en prévention par la correction des lipides et aussi l'évolution en puissance de nos moyens thérapeutiques (7). Les cibles des recommandations se sont calquées sur les taux atteints dans ces études. Cette progression dans les études a permis de démontrer qu'il n'existait pas de limite inférieure au-delà de laquelle le bénéfice cardiovasculaire se perdait (« **Lowest is best** »). Autrement dit, la courbe de bénéfice n'est pas une courbe en « J » comme pour la glycémie ou la tension artérielle mais une droite qui reste linéaire même dans les valeurs les plus basses. Ainsi, chez les patients à haut risque, il est recommandé de viser un LDL-C < 55 mg/dL ET au moins une réduction de 50 % par rapport à la ligne de base. Chez certains de ces patients qui présentent un nouvel événement MCVA endéans les deux ans après le premier événement malgré un traitement avec une statine à la dose maximale tolérée, une cible de LDL-C < 40 mg/dL peut même être envisagée.

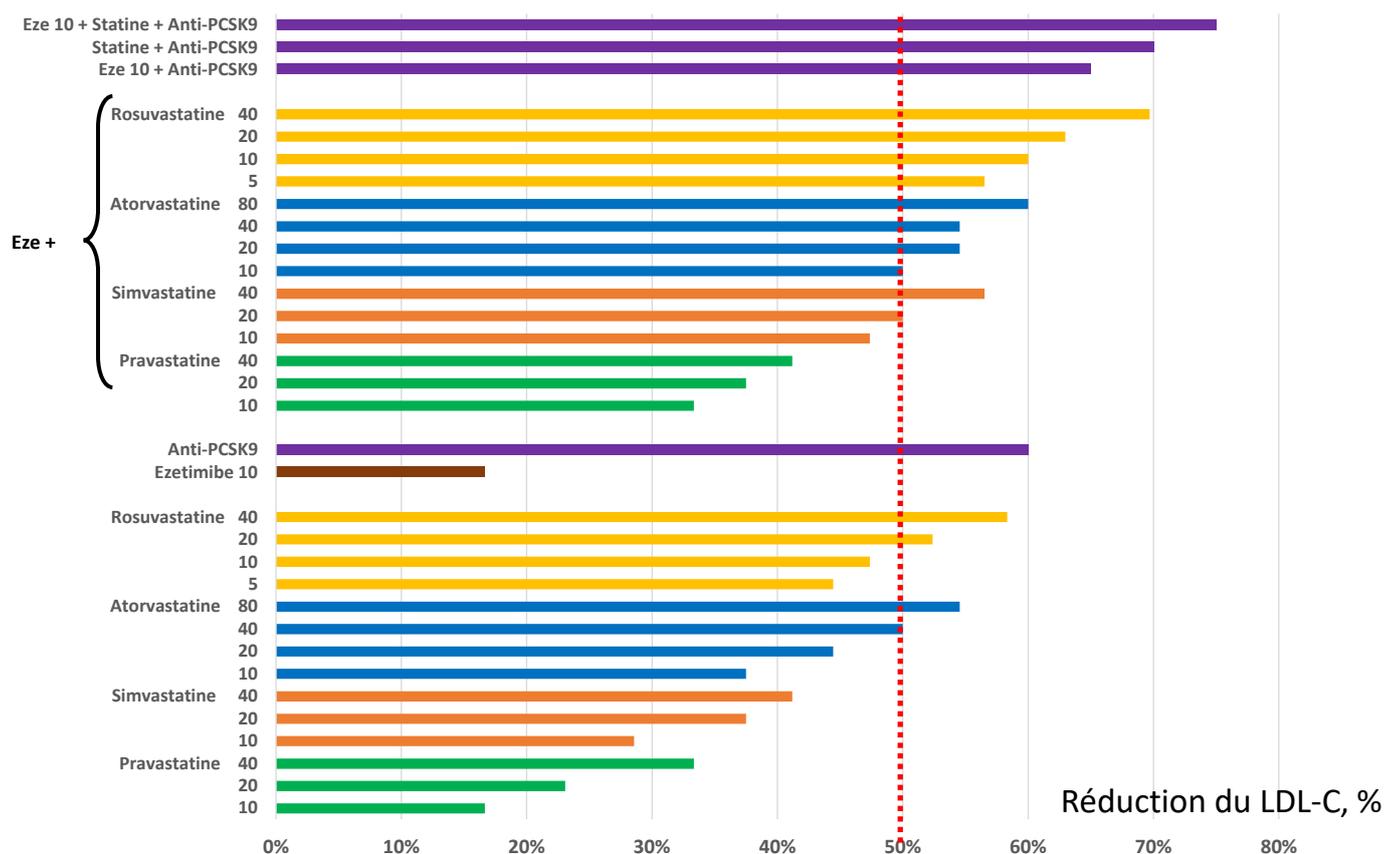
Y A-T-IL UN DANGER À ABAISSER LE LDL-C À DES VALEURS TRÈS BASSES ?

Certainement pas ! La réduction de LDL-C, même à des taux extrêmement bas, par les médicaments ne s'accompagne d'aucun effet secondaire particulier et les médicaments hypolipémiants eux-mêmes, indépendamment de leurs effets sur le cholestérol, ont fait largement la preuve de leur innocuité. Il reste que les statines peuvent occasionner des myalgies chez un petit nombre de patients.

COMMENT PUIS-JE CHOISIR LE MÉDICAMENT LE PLUS APPROPRIÉ POUR ATTEINDRE LA CIBLE LDL-C ?

Le taux cible de LDL-C et la réduction que l'on veut atteindre dépendent de la catégorie de risque à laquelle appartient le patient (voir la figure 1). Selon le taux de base (non traité) du LDL-C et la valeur cible à atteindre, on peut estimer quel pourcentage de réduction de LDL-C sera nécessaire. La réduction LDL-C qui peut être réalisée avec une statine dépend du type de statine et de la dose. En règle générale, l'atorvastatine 40 ou 80 mg/j et la rosuvastatine 20 ou 40 mg/j sont considérées comme des statines « puissantes ». La figure 3 décrit la réduction de LDL-C qui peut être obtenue avec divers types de traitement. Ce schéma indique clairement quel traitement permet de réduire d'au moins 50 % en moyenne le LDL-C, réduction actuellement recommandée chez les patients présentant un risque CV élevé ou très élevé. Il faut se rappeler que ce sont des chiffres moyens et qu'il y a une grande variation inter-individuelle dans la réponse de réduction du LDL-C pour une dose donnée d'une statine donnée. Par exemple, un traitement avec rosuvastatine 20 mg/j apportera, en moyenne, une diminution de LDL-C d'environ 50 %, mais cela peut varier d'une personne à l'autre depuis à peine 10 % jusqu'à des extrêmes de 80 %. Il est donc très important d'évaluer le résultat après quelques semaines avec le patient, à la fois en termes d'efficacité et d'innocuité.

FIGURE 3. Réduction moyenne de LDL-C avec différents médicaments



Chez les patients qui ont eu un syndrome coronarien aigu, il sera presque toujours nécessaire d'utiliser une statine de haute intensité pour atteindre les valeurs cibles. Il est donc également recommandé de leur prescrire une statine de haute intensité (sauf contre-indication) dès l'hospitalisation (Figure 3).

RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES CHEZ LES PERSONNES DE PLUS DE 65 ANS

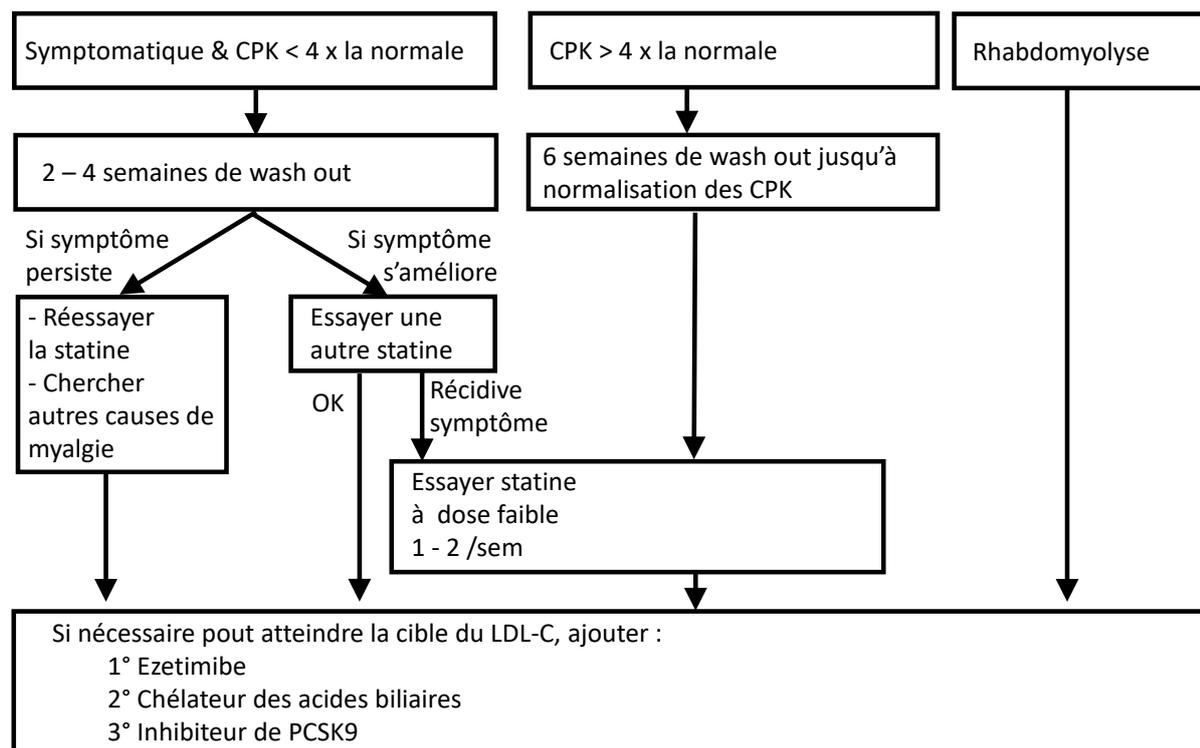
- Chez les patients plus âgés atteints de MCVA, le traitement des dyslipidémies n'est pas différent de celui des patients plus jeunes atteints de MCVA.
- Pour la prévention primaire des MCVA chez les individus âgés de 75 ans ou moins, le traitement par statines est approprié en fonction du risque global de MCVA.
- Il est recommandé de commencer les statines à faible dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou lors de l'interaction avec d'autres médicaments. Dans ce contexte, il suffira simplement de commencer avec une dose inférieure et, éventuellement, d'augmenter progressivement.

À QUOI FAUT-IL PENSER EN CAS D'ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX PRÉCOCES DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET/OU D'UN TAUX TRÈS ÉLEVÉ DE LDL-C ?

Dans un tel contexte, il faut penser à une hypercholestérolémie familiale mais aussi à la présence dans la famille de taux de Lipoprotéine(a) extrêmement élevés.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un désordre autosomal dominant responsable d'un déficit de métabolisation des particules LDL qui est caractérisée par l'élévation importante des taux de LDL-C et un risque nettement accru et prématuré de MCVA. La prévalence de l'HF est de 1/300 (environ 40.000 Belges). L'hypercholestérolémie familiale (HF) reste sous-diagnostiquée et sous-traitée dans le monde entier. Le diagnostic clinique peut être confirmé en calculant le score du Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) qui prend en compte l'existence d'antécédents personnels ou familiaux de MCVA prématurées, la présence d'un arc cornéen avant 45 ans ou de xanthomes et le taux de LDL-C (1). Une fois identifié, un dépistage approfondi « en cascade » dans la famille est la meilleure approche pour identifier et traiter le plus tôt possible (autour de l'âge de 10 ans).

FIGURE 4. Algorithme de gestion des douleurs musculaires sous traitement par statines



Les études épidémiologiques et de randomisation mendélienne soutiennent que Lp(a) est causale dans la survenue de maladie cardiaque ischémique (6). Sa concentration (une seule mesure suffit car le taux ne varie pas en cours de vie) est un facteur permettant de nuancer le risque chez les individus à «risque faible» et «modéré». Mais il faut retenir aussi que les personnes qui ont un taux extrêmement élevé de Lp(a) (au-dessus de 180 mg/dL ou de 430 nmol/L) peuvent avoir un risque CV équivalent à celui observé chez les patients atteints d'HF. Le taux de Lp(a) est déterminé par la génétique à hauteur de 90 %.

QUE FAIRE LORSQUE LE PATIENT SE PLAINT DE MYALGIES ?

C'est un des effets secondaires le plus souvent mentionné (8). Ces myalgies ne doivent pas être négligées mais elles ne doivent pas non plus être surestimées comme cela est parfois le cas dans les médias ou comme le croient les patients. Dans les études randomisées en double aveugle, les statines ne provoquent que peu souvent plus de douleurs musculaires en comparaison avec le placebo. Par contre, dans les études d'observation où les patients savent la nature du produit qu'ils prennent, 10 % à 15 % des patients se plaignent de faiblesses, de gênes ou de crampes musculaires.

La figure 4 montre l'algorithme des lignes directrices ESC/EAS 2019 concernant la gestion des douleurs musculaires sous traitement aux statines. Le traitement sera interrompu à court ou à long terme, en fonction de la gravité des plaintes, de la localisation de la douleur, du

temps écoulé depuis le début du traitement et du niveau de CK. En fonction de l'évolution ultérieure des plaintes et du taux de CK, un «re-challenge» peut être envisagé avec une faible dose à augmenter progressivement en fonction de la tolérance. En cas d'intolérance complète et de risque CV global important, d'autres médicaments hypolipémiants doivent être envisagés en monothérapie ou en association. Si l'objectif de LDL-C n'est pas atteint, le risque total de MCVA peut encore être réduit en accordant une attention maximale aux autres facteurs de risque CV (Figure 4).

QUE FAIRE LORSQUE LE PATIENT A DES TAUX ÉLEVÉS DE TRIGLYCÉRIDES ET/OU UN TAUX BAS DE CHOLESTÉROL HDL

Un cholestérol HDL (HDL-C) bas et une augmentation des triglycérides (TG) sont associés à un risque accru de MCVA. Cependant, à ce jour, il n'y a pas suffisamment de preuves qu'une augmentation médicamenteuse du HDL-C ou une réduction par médicaments des TG conduise à moins de MCVA. Les concentrations de HDL-C et TG peuvent donc être utilisées pour estimer le risque total de MCVA mais ne constituent pas un objectif premier de traitement.

Chez les patients avec des TG considérablement augmentés (> 400 mg/dL), le niveau de LDL-C ne peut pas être calculé par la formule de Friedewald. Pour les dyslipidémies à TG élevés et/ou à HDL-C bas, comme on en voit chez les personnes atteintes d'un syndrome métabolique, d'un pré-diabète ou d'un diabète de type II, il est recommandé d'utiliser le Non-HDL-C ou l'ApoB comme

cible thérapeutique. Le Non-HDL-C est facile à calculer par soustraction du HDL-C au taux de cholestérol total. Le Non-HDL-C comprend le taux de cholestérol présent dans toutes les lipoprotéines athérogènes : LDL, Lp(a) et les lipoprotéines riches en TG (9). Ça veut dire que lorsque le taux cible de LDL-C serait atteint sans avoir une réduction suffisante de Non-HDL-C, la valeur des lipoprotéines riches en TG reste augmentée. Malgré un taux de LDL-C idéal, le risque total de MCVA ne sera pas suffisamment diminué. La mesure de l'ApoB est plutôt une estimation directe du taux de LDL dans le sang. Cette méthode est plus précise en cas d'hypertriglycéridémie par rapport au calcul de Friedewald (9). La figure 1 montre les valeurs cibles pour le Non-HDL-C et pour l'ApoB dans les différentes catégories de risque CV total.

Bien que les statines restent le premier choix thérapeutique pour la prévention cardiovasculaire chez les patients souffrant d'hypertriglycéridémie et/ou de HDL-C bas, il est primordial de corriger le mode de vie et l'alimentation (éviter les excès en sucres, féculents, graisses saturées et alcool).

CONCLUSIONS

Les recommandations insistent sur la correction la plus appropriée des taux de LDL-C et Non-HDL-C selon la catégorie de risque du patient. Elles complètent bien sûr ses conseils en répétant l'importance de la correction de tous les facteurs de risque (approche multifactorielle) surtout, comme pour le taux de LDL-C, une correction qui soit la plus optimale possible chez les patients à risque cardiovasculaire « élevé » ou « très élevé ». Cela passe par un meilleur contrôle de la glycémie et/ou de la tension artérielle chez le patient diabétique et/ou hypertendu, un arrêt du tabagisme chez le fumeur et une alimentation plus équilibrée pour tous. L'avantage d'un facteur causal tel que le LDL-C ou Non-HDL-C est que l'abaissement à des taux très faibles s'accompagne toujours d'un bénéfice et n'entraîne aucun effet indésirable contrairement à d'autres facteurs tels que la tension artérielle, ce qui permet donc de pousser sa réduction au maximum de nos possibilités thérapeutiques pour obtenir le plus grand bénéfice chez nos patients à risque élevé ou très élevé.

RÉFÉRENCES

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41:111-188.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, *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.
3. Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376:1670-1681.
4. De Bacquer D, De Backer G. Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality. *Int J Cardiol.* 2010; 143: 385-90.
5. Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, Graham I. A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis.* 2012; 222: 564-566.
6. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016; 57: 1953-75.
7. Descamps OS, Verhaegen A, Demeure F, *et al.* Evolving concepts on the management of dyslipidaemia. *Acta Clin Belg.* 2020; 75(1):80-90.
8. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A *et al.* Statin-associated muscle symptoms impact on statin therapy European Atherosclerosis Society Consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1012-1022.
9. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A *et al.* Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58: 496-517.

AFFILIATIONS

¹ Department of Internal Medicine, Centres Hospitaliers Jolimont, B-7100 Haine-Saint-Paul and Department of Cardiology, UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, President of the Belgian Atherosclerosis Society

² Department of Cardiology, AZ Maria Middelaers, B-9000 Gent and Ghent University; Chairman of the Belgian Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation

³ Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Aging (CHROMETA), KU Leuven, B-3000 Leuven

⁴ Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic diseases, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, B-4000 Liège

⁵ Department of Laboratory Medicine, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan, B-8000 Brugge, and national representative of the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine

⁶ Department of endocrinology, diabetology and metabolism, Antwerp University Hospital, B-2000 Antwerpen

⁷ Department of Cardiology, University Hospital Gent and Ghent University, B-9000 Gent

⁸ Department of public health and primary care, Ghent University, B-9000 Ghent

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS
Department of Internal Medicine
Centres Hospitaliers Jolimont
Rue Ferrer 159
B-7100 Haine-Saint-Paul
olivier.descamps@jolimont.be

Physiopathologie de la NASH : de nouveaux facteurs de risque identifiés ?

Nicolas Lanthier

Pathophysiology of NASH: Have new risk factors been identified?

Due to the rising prevalence of obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the leading cause of chronic liver disease worldwide. NAFLD refers to a disease spectrum that encompasses steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NASH, which is the inflammatory subtype of NAFLD, has a clear potential of progression to fibrosis and cirrhosis, and can be associated with the need for transplantation. Identification of NAFLD and NASH is important in order to prevent disease worsening and to provide adequate tools for counteracting the causal factors. Risk factors associated with NAFLD and NASH include clinical comorbidities such as the metabolic syndrome, which is more relevant than high body mass index. Further recently identified characteristics, such as dietary composition, intestinal dysbiosis, genetic predisposition, altered brown adipose tissue, muscle alterations, circadian clock disruption or environmental chemicals, are presented in this review.

KEY WORDS

Non-alcoholic steatohepatitis, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, risk factor, food, microbiota, muscle

En raison de la prévalence croissante de l'obésité, la maladie hépatique stéatosique d'origine non-alcoolique (NAFLD) est devenue la principale cause de maladie chronique du foie dans le monde. La NAFLD représente un spectre d'atteintes hépatiques de sévérité variable allant de la stéatose isolée à la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), une condition avec un risque de fibrose progressive et de développement de cirrhose. L'identification des cas de NAFLD et de NASH est importante afin de prévenir l'aggravation de la maladie et de fournir des outils adéquats pour contrecarrer les facteurs causaux. Les facteurs de risque associés à la NAFLD et à la NASH comprennent les comorbidités cliniques telles que la présence d'un syndrome métabolique plutôt qu'un indice de masse corporelle élevé. D'autres récentes caractéristiques sont identifiées et discutées dans cette article telles que le type d'alimentation, la dysbiose intestinale, la prédisposition génétique, le tissu adipeux brun altéré, les altérations musculaires, la perturbation du rythme circadien ou les produits chimiques environnementaux.

Que savons-nous à ce propos ?

- Une stéatose hépatique (excès de graisse dans le foie) est une constatation courante parmi les patients (25% de la population en moyenne) et plus fréquente en cas d'obésité.
- Une atteinte hépatique plus sévère avec inflammation et destruction du parenchyme est possible, appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH). Malgré son importance, la NASH demeure sous-diagnostiquée dans notre pratique médicale quotidienne.
- Aucun traitement pharmacologique n'existe à ce jour.

Que nous apporte cet article ?

- Plus que l'obésité comme telle, la présence d'un excès de graisse au niveau abdominal (« adiposité abdominale ») confère un risque de NASH.
- Une consommation d'aliments gras mais également d'aliments sucrés (et en particulier de fructose) mène à une stéatose hépatique. Une consommation plus faible de vitamines anti-oxydantes, de viandes préparées, cuites à forte température peut également entraîner une stéatose.
- Certaines mutations génétiques (fréquentes), un tissu adipeux brun dysfonctionnel, des troubles du rythme nyctéméral, une infiltration grasseuse musculaire, la présence de contaminants chimiques environnementaux sont également associés à la NASH et constituent des pistes potentielles d'intervention.

What is already known about the topic?

- NAFLD (excess fat in the liver) is a common finding (25% of the population on average), and its frequency is increased in case of obesity.
- More severe liver damage with parenchyma inflammation and destruction is possible and is referred to as "non-alcoholic steatohepatitis" (NASH). Despite its importance, NASH remains underdiagnosed in our daily medical practice.
- To date, no pharmacological treatment is available.

What does the article bring up for us?

- More than obesity per se, the presence of excess fat in the abdominal cavity ("abdominal adiposity") confers a risk of liver steatosis and NASH.
- Eating fatty but also sugary foods (especially fructose) leads to fatty liver disease. Low intakes of antioxidant vitamins and excessive consumption of red and processed meats, cooked at high temperatures, may also induce steatosis.
- Some (frequent) genetic mutations, dysfunctional brown adipose tissue, nyctohemeral rhythm disorders, muscle fat infiltration, and environmental chemical exposures are also associated with NASH and represent potential targets for intervention.

Le nombre de personnes obèses est croissant dans le monde. En Belgique, l'obésité affecte désormais 14% des hommes et 18% des femmes. Ce phénomène continuera probablement de progresser car l'obésité chez les enfants augmente également dans notre pays et concerne 5% de ceux-ci. Aux Etats-Unis, 13 % des enfants et 30 à 35 % des adultes sont obèses (1). L'obésité est responsable de nombreux décès, liés aux maladies cardio-vasculaires, au diabète, aux maladies rénales chroniques et aux cancers associés à cet état (1). Le foie n'est pas épargné, pouvant également souffrir de cette situation avec le développement potentiel d'une maladie appelée maladie stéatosique non-alcoolique du foie (NAFLD) caractérisée par un excès de graisse intra-hépatique (2). Présentée l'an dernier dans cette revue (3), la NASH ou stéatohépatite non-alcoolique est également de prévalence croissante. Il s'agit d'une forme plus sévère de NAFLD caractérisée par une stéatose et également une souffrance des hépatocytes (appelée « ballonisation ») et une inflammation. Ceci peut entraîner une fibrose hépatique progressive et mener à une cirrhose, avec les complications associées à la cirrhose potentiellement létales, comme le cancer du foie, l'hémorragie digestive sur varices, l'infection de liquide d'ascite... (3). Il est important de mentionner que le foie n'est pas seulement passif dans cette circonstance d'obésité, à savoir qu'il ne subirait que les conséquences de l'excès pondéral. En effet, il est désormais démontré qu'il joue un rôle actif dans la genèse de certaines complications, pouvant lui-même participer à l'apparition du diabète (4;5), des complications cardio-vasculaires mais aussi rénales, ... (2).

Le but de cet article est d'attirer l'attention sur les facteurs de risque de cette pathologie du foie qui constitue désormais le premier motif de consultation en hépatologie pour tests hépatiques perturbés et qui, sans dépistage et traitement, peut mener à des complications irréversibles. Alors qu'il est souvent imaginé que c'est l'obésité en elle-même qui entraîne

la maladie stéatosique du foie, cet article met en évidence que d'autres facteurs sont impliqués qui peuvent être recherchés, voire constituer des pistes thérapeutiques à l'avenir.

LES MÉCANISMES DE STÉATOSE HÉPATIQUE : UNE QUESTION DE BALANCE

La stéatose hépatique est définie par un excès de graisse au sein des cellules du parenchyme hépatique (les hépatocytes), à savoir plus de 5 % du poids du foie ou plus de 5% des hépatocytes chargés de gouttelettes lipidiques à l'histologie.

L'accumulation de graisse au sein du foie, principalement sous forme de triglycérides, résulte d'un défaut de balance entre trois phénomènes : l'apport d'acides gras au foie par la circulation, la production d'acides gras au sein du foie, l'utilisation des acides gras hépatiques (par oxydation, estérification ou export).

Les deux sources principales d'apport d'acides gras libres dans la circulation (et donc dans le foie) sont l'alimentation (apport sous forme de chylomicrons) et la lipolyse des triglycérides stockés au niveau du tissu adipeux. Cette lipolyse périphérique a lieu normalement en cas de nécessité d'apport énergétique (par exemple en cas de jeûne). Elle est normalement inhibée par l'insuline. En cas d'insulinorésistance (comme c'est le cas chez les diabétiques de type 2 et certains patients obèses), cette lipolyse n'est plus inhibée ce qui induit une libération d'acides gras libres dans la circulation, et par conséquent dans le foie. Il a d'ailleurs été prouvé que, chez les patients présentant une NAFLD, ces taux d'acides gras libres sont plus élevés par rapport à une population contrôle. Les acides gras rentrent dans les hépatocytes via deux protéines de transport principalement (FATP et CD36). Une augmentation de l'expression de CD36 est décrite au niveau du foie des patients avec NAFLD.

La lipogenèse de novo contribue également au pool d'acides gras hépatiques. Les nombreuses enzymes impliquées dans cette lipogenèse (ACC, FAS, SCD-1, ...) sont sous le contrôle du SREBP1c, un facteur de transcription sensible à l'insuline et de ChREBP, un facteur de transcription sensible au glucose. Au niveau du foie, à la différence du tissu adipeux exposé ci-dessus, même en cas de résistance à l'insuline, la lipogenèse hépatique est maintenue, sans résistance à ce niveau. La lipogenèse de novo est également augmentée par la prise de fructose. En effet, le fructose, contrairement au glucose, est presque entièrement capturé par le foie et transformé en lipides (plutôt qu'en glycogène).

L'utilisation des acides gras peut se faire par β -oxydation mitochondriale. Celle-ci est normalement inhibée par l'insuline (en période post-prandiale) et a lieu en cas de jeûne car elle est importante pour la production d'énergie. Les données chez les patients atteints de NAFLD sont variées. Certaines études mettent en évidence une oxydation altérée tandis que d'autres montrent que les patients avec NAFLD présentent une résistance dans la suppression normalement induite par l'insuline de l'oxydation des acides gras. L'oxydation des acides gras libres est donc augmentée, et pourrait être délétère menant à la formation de radicaux libres, à l'attaque cellulaire et à l'inflammation hépatique caractéristiques de la NASH. Les substrats peuvent participer à la lipogenèse de novo (estérification en triglycérides). Par ailleurs, certains cas rares de NAFLD sont associés à un export défectueux de triglycérides en cas de mutation d'une protéine intervenant dans le processus de sécrétion des VLDL. Toutefois, classiquement, cet export est plutôt augmenté chez les patients avec NAFLD comme mécanisme compensatoire à la lipogenèse de novo et la disponibilité de triglycérides augmentée.

L'OBÉSITÉ : EST-CE VRAIMENT UN PROBLÈME ?

Plus que l'obésité, c'est la présence d'un syndrome métabolique qui confère un risque de NASH, en raison de l'adiposité androïde ou viscérale. La capacité de stockage de graisse au niveau du tissu adipeux sous-cutané est d'ailleurs un mécanisme de protection, permettant d'empêcher le stockage ectopique de graisse dans le foie (6). Des études chez des patients présentant une obésité sévère bénéficiant d'une chirurgie bariatrique et d'une biopsie hépatique per-opératoire systématique (indice de masse corporelle moyen de 50) ont d'ailleurs montré une NASH chez seulement 25% des patients. De plus, il s'agissait d'une maladie peu sévère sur le plan de la fibrose avec plus de 75% de patients sans fibrose (7). Ce n'est donc pas l'obésité en tant que telle qui est responsable de la NASH. Il est donc capital de mesurer le périmètre abdominal des patients et de rechercher la présence d'un syndrome métabolique, plus que de simplement calculer l'indice de masse corporelle (3).

QUELS CHANGEMENTS NUTRITIONNELS CHEZ LES PATIENTS NAFLD OU NASH ?

QUELLE CONSOMMATION DE BOISSONS ALCOOLISÉES ?

Pour évoquer une maladie stéatosique non-alcoolique, il faut avant tout exclure une consommation importante de boissons alcoolisées comme cause de stéatose. En effet, une consommation significative d'alcool entraîne une stéatose chez plus de 90% des patients (8). Le mécanisme implique principalement une inhibition de l'oxydation des acides gras au niveau du foie par l'éthanol. Le critère pour évoquer une maladie stéatosique non-alcoolique est une consommation de maximum 2 verres de boissons alcoolisées par jour chez la femme et 3 par jour chez l'homme (2).

LES MODIFICATIONS DE RÉGIME ALIMENTAIRE : LIPIDES, GLUCIDES, PROTÉINES ?

Les patients NASH comparés à des patients contrôles de même indice de masse corporelle ont une consommation plus importante d'acide gras saturés, de cholestérol et une consommation moindre de fibres, d'acides gras polyinsaturés et de vitamines E et C (9). La consommation de glucides et en particulier de fructose a été montrée comme majorée chez les patients présentant une stéatose (10). Il n'est cependant pas clair de savoir si ce fructose (présent dans les fruits, le miel mais aussi dans de nombreux sodas et produits de l'industrie agro-alimentaire) peut entraîner une NASH. La consommation de protéines est également majorée chez les patients NASH (9). Le risque n'est probablement pas lié aux protéines en elles-mêmes. Il s'agit plutôt de la consommation de viande rouge, de sa technique de préparation (éventuellement transformée avec graisse ou agents conservateurs) et de sa méthode de cuisson (pouvant produire des amines hétérocycliques) qui peuvent favoriser le développement d'un foie stéatosique (11).

LE CONCEPT DE LIPOTOXICITÉ

Les triglycérides ne semblent pas toxiques pour le foie, même en excès. Il s'agit même d'un stockage de lipides considéré comme « sain » au sein de l'hépatocyte. C'est la combinaison de céramides, phospholipides, acides gras libres (acide palmitique), lysophosphatidylcholine, cholestérol, diacylglycérol qui peut mener à la NASH, par des mécanismes d'accumulation de ces lipides toxiques, entraînant une dysfonction des organites et une attaque cellulaire menant à une inflammation et la mort de l'hépatocyte (12). Toute stéatose ne mène donc pas à des atteintes sévères hépatiques.

QUELS AUTRES FACTEURS DE RISQUE ?

LA RÉSISTANCE À L'INSULINE

Comme expliqué plus haut, une résistance à l'insuline est fréquemment associée à la maladie. Elle constitue d'ailleurs un critère du syndrome métabolique (glycémie ≥ 100 mg/dL). Cette résistance à l'insuline peut provenir du foie stéatosique qui produit des protéines (appelées hépatokines, comme la féttine-A ou la sélénoprotéine-P) capables d'agir sur le tissu adipeux et le muscle et entraîner une résistance à l'action de l'insuline à ce niveau. A son tour, une résistance à l'insuline au niveau du tissu adipeux va favoriser une lipolyse conservée et la sécrétion d'acides gras libres dans la circulation qui seront alors stockés au niveau hépatique (6).

LA GÉNÉTIQUE

Des facteurs de risque familiaux/génétiques peuvent favoriser une surcharge en graisse hépatique. Il existe d'ailleurs une variabilité ethnique dans la susceptibilité à développer la maladie, le plus grand risque étant observé pour les personnes d'origine hispanique, le moins pour les personnes d'origine africaine. La prédisposition génétique majeure à développer une NAFLD repose sur un variant d'un nucléotide (C>G) dans le gène PNPLA3, codant pour la protéine adiponutrine (impliquée dans le métabolisme au sein de la gouttelette lipidique) et entraînant le changement d'une isoleucine par une méthionine (I>M). Le portage de ce variant entraîne l'accumulation de graisse au niveau hépatique, favorise l'apparition de NASH, de fibrose et d'hépatocarcinome (13). Les fréquences alléliques de ce variant délétère est en accord avec la prévalence de la stéatose hépatique dans les différents groupes ethniques : elle est de 57% chez les Hispaniques, 38% chez les Asiatiques, 23% chez les Européens et 14% chez les Africains (13). D'autres variants dans d'autres gènes (par exemple TM6SF2) sont également décrits (13).

LA DYSBIOSE INTESTINALE

Plusieurs études suggèrent l'implication de certains microbes du tube digestif dans le développement de la NASH. Une dysbiose intestinale, à savoir des changements dans la composition et la fonction du microbiote intestinal associée à un problème de santé, est décrite même s'il n'existe pas de consensus clair sur une signature précise (14). La responsabilité de ce changement de bactéries dans l'apparition de la maladie hépatique est prouvée par des expériences de transplantation de flore intestinale de patients stéatosiques chez des souris qui reproduisent ensuite la maladie humaine (15).

LE MUSCLE

Comme le foie, le muscle squelettique est un organe insulino-sensible qui peut être le siège d'un dépôt de graisse ectopique (par opposition à la localisation normale au niveau du tissu adipeux). La présence de graisse dans le muscle, appelée « myostéatose » est une caractéristique des patients pré-diabétiques ou diabétiques (16) ainsi que des patients avec une NASH (17). Une diminution de la masse musculaire est également décrite comme associée à l'apparition d'une NASH et au développement de fibrose (18). Ces deux éléments (quantité et composition musculaires) peuvent être évalués sur base d'une imagerie (scanner ou résonance magnétique) abdominale où les différents muscles (psoas, grand droit,...) sont visibles. Une inflammation et une sécrétion d'hormones en provenance de ce tissu musculaire altéré constitue une piste hypothétique qui pourrait expliquer l'apparition de la maladie hépatique. Il est cependant également possible que ce soit le foie atteint qui soit responsable des désordres musculaires en cas de NASH ou de fibrose.

LES TROUBLES DU RYTHME CIRCADIEN

Les conséquences sur l'organisme (vieillesse, risque de syndrome métabolique et de cancer) d'une dérégulation des cycles journaliers (décalage horaire, travail de nuit par postes) sont connues. Des expériences chez la souris soumise à un décalage horaire chronique ont montré l'apparition d'une NAFLD puis d'une NASH progressivement fibrosante et ensuite d'hépatocarcinome (19). Une dysfonction métabolique du foie, notamment dans l'excrétion des acides biliaires est en cause dans ce phénomène, via la suppression de certains récepteurs ou la suractivation d'autres, ouvrant également des possibilités thérapeutiques.

LE TISSU ADIPEUX BRUN DYSFONCTIONNEL

Le rôle du tissu adipeux brun dans le maintien de l'homéostasie de la température corporelle chez les nouveau-nés est bien connu. Ce tissu riche en mitochondries est en effet capable de produire de la chaleur en oxydant les acides gras et le glucose. Des techniques d'imagerie ont révélé la présence de tissu adipeux brun également chez l'adulte. Son activation qui permet de diminuer la prise pondérale qui suit un repas est toutefois diminuée chez certaines personnes, notamment avec l'âge mais également avec l'obésité et l'adiposité viscérale (6). Un mauvais fonctionnement de celui-ci (thermogenèse défectueuse) peut être responsable de NASH. Cibler son activation constitue une piste thérapeutique (20).

LE MANQUE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Un comportement sédentaire prédispose au développement de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et de la NAFLD. Chaque heure d'inactivité a été démontrée comme entraînant une augmentation du contenu hépatique lipidique. L'activité physique est capable de diminuer celui-ci, indépendamment du poids corporel (21).

LA PERTURBATION DES ACIDES BILIAIRES

Les patients avec NAFLD ou NASH présentent une modification de la composition des acides biliaires et une augmentation de leur taux sanguin (22). Comme évoqué récemment dans l'article sur les innovations en 2019 dans le domaine de l'hépatologie et de la gastro-entérologie (23), le traitement médicamenteux le plus avancé dans les recherches actuelles (en phase 3 avec résultats intermédiaires prometteurs) (24) concerne l'acide obéticholique. Il s'agit d'un agoniste semi-synthétique du récepteur farnésioïde X (FXR), qui est normalement activé physiologiquement par les acides biliaires produits par le foie (acides biliaires primaires). Ce récepteur aux acides biliaires régule non-seulement la production des acides biliaires mais également le métabolisme glucidique et lipidique. Il est donc possible que la modification de la composition des acides biliaires chez les patients atteints de NAFLD participe à la dérégulation métabolique liée à un défaut d'activation du récepteur FXR. Un autre récepteur aux acides biliaires appelé TGR5 (Takeda G Protein-coupled Receptor 5) est d'ailleurs situé non-seulement au niveau du foie et de l'iléon (comme FXR) mais également au niveau du muscle, du tissu adipeux brun et du système nerveux (22).

LES CONTAMINANTS CHIMIQUES ENVIRONNEMENTAUX

Les contaminants chimiques, présents dans notre environnement, sont suspectés de participer à la prévalence croissante d'obésité en modifiant la balance énergétique de l'organisme par une action sur le métabolisme et le système endocrinien. En particulier, les plastifiants (comme le bisphénol A ou les phtalates), les composés de la famille des organoétains ou encore certaines substances organochlorées (par exemple, le DDT utilisé comme herbicide) sont incriminées. La présence d'une NASH (ou d'une TASH car la dénomination « toxin-associated steatohepatitis » a été proposée) chez des patients sans obésité a été rapportée chez des travailleurs en contact avec le chlorure de vinyle (25). Des interactions complexes entre les contaminants chimiques environnementaux et l'alimentation prédisposant à la stéatose pourraient expliquer certaines lésions inflammatoires mises en évidence en cas de NASH. De nombreuses expériences chez l'animal appuient cette hypothèse mais les études chez l'être humain sont pour l'instant plus rares (26).

CONCLUSION

Bien plus que simplement un haut indice de masse corporelle, de nombreux facteurs entrent en ligne de compte et permettent d'expliquer l'apparition de dommages au niveau du foie, associés à certaines habitudes alimentaires. Le fait de les connaître et de les identifier pourra permettre non-seulement de repérer des patients à risque mais également de leur proposer éventuellement une prise en charge ciblant le mécanisme en cause. La complexité de la situation et les multiples mécanismes interconnectés ouvrent cependant également les yeux sur une maladie d'origine multifactorielle et la probable difficulté de trouver à l'avenir un traitement médicamenteux convenant à l'ensemble des patients à risque.

RÉFÉRENCES

1. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, *et al*. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 July 6;377(1):13-27.
2. Francque S, Lanthier N, Verbeke L, Reynaert H, van Steenkiste C, Vonghia L, *et al*; for The Belgian Association for Study of the Liver guidance document on the management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018 February;81(1):55-81.
3. Lanthier N. La NASH en 2018. *Louvain Med*. 2018;137(5):308-13.
4. Lanthier N. The role of the liver in insulin resistance. *Treatment Strategies*. *Hepatology*. 2014;1(1):89-95.
5. Lanthier N, Leclercq IA. Liver and systemic insulin resistance. *Hepatology*. 2014 September;60(3):1113-4.
6. Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 August;28(4):545-58.
7. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, *et al*. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterol*. 2009 August;137(2):532-40.
8. Goossens N, Ditisheim S, Lanthier N, Spahr L, Hadengue A. Alcoholic steatohepatitis: what's new in 2012? *Rev Med Suisse*. 2012 September 5;8(352):1646-1.

9. Musso G, Gambino R, De MF, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, *et al.* Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003 April;37(4):909-16.
10. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, *et al.* Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008 June;48(6):993-9.
11. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss IN, Webb M, Orenstein D, Shibolet O, *et al.* High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol*. 2018 June;68(6):1239-46.
12. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018 February;68(2):280-95.
13. Trepo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: from new variants to the clinic. *J Hepatol*. 2020 March 4.
14. Knudsen C, Neyrinck AM, Lanthier N, Delzenne NM. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: promising prospects for clinical interventions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019 June 18.
15. Rodriguez J, Hiel S, Neyrinck AM, Le RT, Potgens SA, Leyrolle Q, *et al.* Discovery of the gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients. *Gut*. 2020 February 10.
16. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszczy S, Lorbeer R, Machann J, Storz C, *et al.* Assessment of the degree of abdominal myosteatosis by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and healthy controls from the general population. *Eur J Radiol*. 2018 August;105:261-8.
17. Bhanji RA, Narayanan P, Moynagh MR, Takahashi N, Angirekula M, Kennedy CC, *et al.* Differing Impact of Sarcopenia and Frailty in Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Liver Disease. *Liver Transpl*. 2019 January;25(1):14-24.
18. Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, *et al.* Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2017 January;66(1):123-31.
19. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, Coarfa C, Sreekumar A, Putluri N, *et al.* Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell*. 2016 December 12;30(6):909-24.
20. Poekes L, Lanthier N, Leclercq IA. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2015 December 1;129(11):933-49.
21. Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Rep*. 2019 December;1(6):468-79.
22. Gottlieb A, Canbay A. Why Bile Acids Are So Important in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Progression. *Cells*. 2019 October 30;8(11).
23. Lanthier N, Horsmans Y. L'acide obétiologique comme traitement pharmacologique pour les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique fibrosante: des résultats intermédiaires prometteurs. *Louvain Med*. 2020 February;2: 107.
24. Younossi ZM, Ratzu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 December 14;394(10215):2184-96.
25. Cave M, Falkner KC, Ray M, Joshi-Barve S, Brock G, Khan R, *et al.* Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. *Hepatology*. 2010 February;51(2):474-81.
26. Wahlang B, Jin J, Beier JI, Hardesty JE, Daly EF, Schnegelberger RD, *et al.* Mechanisms of Environmental Contributions to Fatty Liver Disease. *Curr Environ Health Rep*. 2019 September;6(3):80-94.
27. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011 June 24;332(6037):1519-23.

CORRESPONDANCE

PR. NICOLAS LANTHIER, MD, PHD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hépatogastroentérologie
Département de Médecine interne
Avenue Hippocrate 10,
B-1200 Bruxelles, Belgique.

Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC)
UCLouvain
Laboratory of Hepatology and Gastroenterology
B-1200 Brussels, Belgium.

Le traitement médicamenteux des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson

Eric Mormont

Pharmacological treatment of motor symptoms of Parkinson's disease

This article presents the different pharmacological classes and therapeutic strategies employed at the different stages of Parkinson's disease. To date, only symptomatic treatments exist. Levodopa remains the most effective treatment with the best benefit-risk ratio. It is the initial treatment of choice for most patients. In order to delay the onset of motor complications, such as dyskinesia or end-of-dose akinesia, dopamine agonists or monoamine oxidase B inhibitors may be proposed as first-line treatment to young patients with mild disability. Motor fluctuations can be improved by adjusting the levodopa dosing frequency or by adding a dopamine agonist, monoamine oxidase inhibitor, or catechol-O-methyltransferase inhibitor. Disabling dyskinesias can be improved by reducing the levodopa dose or using amantadine. Patients with severe motor complications may benefit from a treatment with Duodopa® or subcutaneous apomorphine.

KEY WORDS

Parkinson, treatment

Cet article présente les différentes classes pharmacologiques et les stratégies thérapeutiques aux différents stades de la maladie de Parkinson. Le traitement actuel est uniquement symptomatique. La lévodopa reste le traitement le plus efficace avec la balance bénéfique/risque la plus avantageuse. Elle constitue le traitement de premier choix pour la plupart des patients. Afin de retarder l'apparition de complications motrices comme les dyskinésies ou l'akinésie de fin de dose, les agonistes dopaminergiques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B peuvent être envisagés en première intention chez les patients jeunes avec une forme peu invalidante de la maladie. Les fluctuations motrices peuvent être améliorées en adaptant le nombre de prise de lévodopa ou en y associant un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la monoamine oxydase ou un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase. Les dyskinésies invalidantes justifient parfois une réduction du traitement dopaminergique ou l'usage de l'amantadine. Les patients présentant des complications motrices sévères peuvent bénéficier d'un traitement par Duodopa ou apomorphine sous-cutanée.

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson touche 1 % de la population de plus de 60 ans et sa prévalence augmente avec le vieillissement (1). Cette maladie neurodégénérative reste incurable. Aucun traitement neuroprotecteur n'a démontré son efficacité. La perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée est un des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse d'une symptomatologie variée. Les symptômes moteurs cardinaux sont l'akinésie, la rigidité, le tremblement de repos, associés ultérieurement à des troubles de la marche, de l'équilibre et de l'adaptation posturale (2). De nombreux traitements symptomatiques existent. L'objectif de cette revue de la littérature est de présenter les principales classes pharmacologiques des médicaments antiparkinsoniens et de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées. Les traitements des symptômes non-moteurs (troubles cognitifs, hallucinations, hypotension orthostatique, ...) et les traitements non médicamenteux (kinésithérapie, logopédie, ...) ne font pas l'objet du présent article.

LA LEVODOPA

La dopamine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Pour compenser le déficit dopaminergique cérébral, il est dès lors indispensable d'utiliser un précurseur de la dopamine qui sera transporté activement à travers les barrières digestive et hémato-encéphalique : la lévodopa qui est transformée en dopamine par la dopadécarboxylase. Afin d'éviter le catabolisme périphérique de la lévodopa et les effets indésirables périphériques de la dopamine, on l'associe à un inhibiteur de la dopadécarboxylase qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique tel que le benserazide ou le carbidopa. La lévodopa est le traitement le plus efficace pour atténuer les symptômes moteurs. Il est vrai que le tremblement de repos s'améliore peu ou pas chez certains patients et que l'instabilité posturale est généralement résistante au traitement (3). La supériorité de la lévodopa sur un placebo a été démontrée dès la fin des années soixante (4) et confirmée en 2004 dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle. L'étude ELLDOPA (5) a comparé trois posologies de lévodopa (150, 300 ou 600 mg par jour) au placebo chez 361 patients parkinsoniens débutants, traités durant 40 semaines. Les investigateurs ont démontré une efficacité dose-dépendante sur une échelle clinique globale mesurant la fonction motrice et l'autonomie.

L'usage de la lévodopa a été remis en question en raison des craintes d'un hypothétique effet neurotoxique via la production de radicaux libres qui accélérerait l'évolution de la maladie (6). Cela a conduit à tester de nouvelles classes thérapeutiques destinées à retarder l'instauration de la lévodopa comme les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B). Néanmoins, la neurotoxicité de la lévodopa chez les patients parkinsoniens n'a jamais été démontrée. Dans l'étude ELLDOPA, après 42 semaines de suivi et deux semaines après l'arrêt complet du traitement, l'état clinique des patients ayant reçu le traitement actif était meilleur que ceux ayant reçu le placebo. Ces données cliniques suggèrent soit un effet neuroprotecteur de la lévodopa, soit un effet symptomatique persistant après deux semaines. Paradoxalement, au sein de cette même étude, dans un sous-groupe de patients évalués par scintigraphie cérébrale au moyen d'un traceur marquant les neurones dopaminergiques en se fixant sur le site pré-synaptique de recapture de la dopamine, les patients traités par lévodopa avaient une fixation moindre du traceur suggérant soit une perte plus importante des neurones dopaminergiques et donc un effet neurotoxique, soit une modification de l'affinité du transporteur dopaminergique pré-synaptique pour le ligand sans conséquence pathologique. Afin de déterminer si la lévodopa peut ou non modifier l'évolution naturelle de la maladie, une étude récente basée sur un autre

design a été menée chez 445 patients débutants (7). Elle a comparé les patients traités d'emblée par 3 x 100 mg de lévodopa par jour pendant 80 semaines aux patients traités initialement par placebo pendant 40 semaines ensuite par la même posologie de lévodopa (3 x 100 mg/jour) pendant 40 semaines. Au final, à 80 semaines, il n'y avait pas de différence en termes de sévérité des symptômes, d'autonomie, de fluctuations motrices, de dyskinésies ou de qualité de vie entre les deux groupes. Les auteurs ont conclu que la lévodopa ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie de Parkinson.

Malheureusement, après une période dite de « lune de miel » de durée variable, l'efficacité de la lévodopa décline au bout d'un certain nombre d'années. D'une part, l'évolution inéluctable du processus neurodégénératif conduit à l'apparition de nouveaux symptômes et à une relative résistance au traitement de certains symptômes initialement bien contrôlés. D'autre part, des modifications d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique engendrent des complications motrices spécifiques au traitement dopaminergique. Après cinq ans, environ 50 % des patients traités par lévodopa développent des fluctuations motrices ou des dyskinésies ou les deux. Avec l'évolution de la maladie et la disparition progressive des neurones dopaminergiques, la capacité de stockage de la dopamine diminue. L'effet clinique de la lévodopa devient de plus en plus tributaire de sa concentration plasmatique. Or la demi-vie de la lévodopa se situe entre une et trois heures. Ceci explique les fluctuations de type akinésie de fin de dose et la diminution progressive de la durée d'action d'une prise de lévodopa. Le patient passe ainsi d'un état où ses symptômes sont contrôlés de façon acceptable (phase « on ») à un état où les symptômes sont insuffisamment contrôlés et où il est plus ou moins « bloqué » (phase « off »). Sans autre traitement, l'intervalle entre les prises de lévodopa doit alors être raccourci et le nombre de prises quotidiennes augmenté afin de maintenir une efficacité satisfaisante tout au long de la journée. Les formes de lévodopa à libération prolongée comme le Prolopa HBS ont une biodisponibilité nettement inférieure à la forme standard. Leur effet est plus aléatoire. Elles ne permettent généralement pas un meilleur contrôle des fluctuations diurnes et sont surtout utilisées au coucher pour atténuer l'akinésie nocturne.

Le caractère pulsatile de la stimulation dopaminergique obtenue grâce à la lévodopa per os n'est pas physiologique et engendre ainsi des modifications post-synaptiques qui semblent conduire à une hypersensibilité des récepteurs et in fine à l'apparition de dyskinésies induites par le traitement. Les dyskinésies sont des mouvements involontaires de topographie et d'amplitude variables, parfois très invalidants, généralement de

type choréique lors du pic plasmatique de lévodopa et plutôt de type dystonique en début et fin de dose. Un âge de début précoce, la durée d'évolution de la maladie et une posologie élevée de lévodopa augmentent le risque de développer des dyskinésies. Ceci explique pourquoi il peut être théoriquement utile de retarder l'instauration de la lévodopa chez certains patients « jeunes ».

La lévodopa peut être administrée sous forme de gel (associée à du carbidopa) via une jéjunostomie directement au niveau de son site d'absorption et de façon continue au moyen d'une pompe. Elle est commercialisée sous cette forme sous le nom de Duodopa. Ce mode d'administration est indiqué au stade avancé de la maladie de Parkinson chez les patients présentant des fluctuations motrices sévères et des dyskinésies malgré un traitement oral optimal. Il faut bien sûr que les symptômes les plus invalidants soient encore dopa-sensibles. Le traitement est contre-indiqué en cas de démence, présente chez 50% des parkinsoniens après 10 ans d'évolution. Chez des patients bien sélectionnés, le Duodopa permet d'augmenter le temps passé en phase « on », d'améliorer l'autonomie et la qualité de vie (8). En Belgique, l'autorisation de remboursement dépend de l'avis d'une commission d'experts mandatés par l'INAMI qui évaluent le dossier globalement selon les mêmes critères que les interventions neurochirurgicales de stimulation cérébrale profonde excepté l'absence d'âge limite.

LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

Les agonistes dopaminergiques stimulent directement les récepteurs sans passer par la synthèse de dopamine. Les dérivés de l'ergot de seigle (pergolide, bromocriptine) ont été abandonnés en raison du risque de complications graves telles que pleurésie, fibrose rétropéritonéale, péricardite, valvulopathie. Les dérivés non-ergotés sont disponibles sous forme orale à libération immédiate ou prolongée (ropinirole ou pramipexole), sous forme transdermique (rotigotine, non remboursée en Belgique) ou sous forme parentérale (apomorphine pour injection sous-cutanée). Hormis l'apomorphine, leur demi-vie est nettement plus longue que celle de la lévodopa. Ils peuvent réduire la rigidité, l'akinésie et le tremblement. Ils constituent une alternative à la lévodopa en monothérapie au stade précoce de la maladie. Ils peuvent également être associés à la lévodopa pour diminuer les fluctuations motrices de type akinésie de fin de dose (9,10). Comparés à la lévodopa au stade précoce de la maladie, le ropinirole (11) et le pramipexole (12) ont montré une diminution du risque de développer des fluctuations motrices ou des dyskinésies durant les quatre ou cinq premières années de traitement. Ils peuvent retarder l'instauration de la lévodopa de quelques années. Cependant, leur efficacité et leur

tolérance sont inférieures à celles de la lévodopa. Les effets indésirables sont de même nature (nausées, vomissement, somnolence, hypotension orthostatique, confusion, hallucinations, œdème des membres inférieurs, ...) mais plus fréquents et plus sévères. Il faut être particulièrement attentif à l'hypersomnie diurne qui peut induire des accès de sommeil dangereux chez les conducteurs de véhicule et aux troubles du contrôle des impulsions. En effet, en moyenne 17 % des patients traités par agoniste développent ce type de trouble du comportement pouvant se manifester par des achats compulsifs, une addiction aux jeux de hasard, une hypersexualité, un collectionnisme pathologique, un « binge eating » (13). Les hommes jeunes avec des antécédents personnels ou familiaux d'addiction, de troubles de l'humeur et de troubles de contrôle des impulsions sont particulièrement à risque. De plus, le suivi à long terme montre que l'incidence des dyskinésies induites par la lévodopa est similaire chez les patients traités initialement par agoniste et ceux traités d'emblée par lévodopa si on ajuste pour la durée d'évolution de la maladie et la dose de lévodopa. Les agonistes n'ont donc pas d'effet protecteur et ne retardent l'apparition des dyskinésies que s'ils retardent l'instauration de la lévodopa (14).

L'apomorphine occupe une place particulière. Il s'agit d'un puissant agoniste des récepteurs D1 et D2 dont la biodisponibilité par voie orale est médiocre. Mais son administration sous-cutanée permet une amélioration très rapide, endéans 4 à 12 minutes, des principaux symptômes. Malheureusement, sa demi-vie est courte et sa durée d'action limitée, d'environ une heure. La posologie doit être définie individuellement lors d'une titration sous contrôle médical. En raison de son caractère très émétisant, une prémédication par dompéridone est indispensable au début du traitement. Elle peut être administrée ponctuellement au moyen d'un stylo injecteur comparable aux stylos à insuline. Elle constitue un traitement d'appoint pour soulager rapidement et transitoirement le patient durant les périodes « off » de blocages sévères, qu'il s'agisse de fluctuations on-off imprévisibles, de l'absence de réponse à une dose de lévodopa consécutive à un retard de la vidange gastrique, d'une dystonie ou d'une akinésie au réveil (15). Elle peut être utile chez le patient à jeun. L'apomorphine est parfois administrée de façon continue au moyen d'une pompe chez des patients présentant des fluctuations sévères selon des critères stricts comparables ceux exigés pour l'instauration d'un traitement par Duodopa. Ce type de pompe n'est pas disponible en Belgique.

LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE DE TYPE B

La sélégiline, la rasagiline et le safinamide ralentissent le catabolisme central de la dopamine en inhibant la monoamine oxydase de type B. Ils peuvent amplifier l'action de la dopamine résiduelle et prolonger l'effet de la lévodopa. La sélégiline et la rasagiline ont un effet symptomatique modeste en monothérapie au stade précoce. L'étude DATATOP a ainsi démontré qu'un traitement quotidien par 10 mg de sélégiline permet de retarder en moyenne de 9 mois l'apparition d'une invalidité nécessitant l'instauration du traitement par lévodopa chez des patients à un stade débutant et naïfs de tout traitement (16). Dans l'étude TEMPO, la rasagiline (1 ou 2 mg/jour durant 26 semaines) s'est montrée supérieure au placebo pour diminuer les symptômes moteurs et la sévérité globale de la maladie avec une excellente tolérance (17). En pratique, cet effet symptomatique est toutefois nettement inférieur à celui de la lévodopa. Les IMAO-B diminuent également les fluctuations motrices de type akinésie de fin de dose. Comparés au placebo, la rasagiline (18) et le safinamide (19,20) réduisent d'environ une heure le temps quotidien passé en phase off.

LES INHIBITEURS DE LA CATECHOL-O-METHYL TRANSFERASE

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) ralentissent le catabolisme périphérique de la lévodopa et prolongent son effet clinique. Seuls, ils n'ont donc aucun effet. Ils sont indiqués dans le traitement des fluctuations motrices. L'entacapone est utilisée à dose fixe de 200 mg associée à chaque prise de lévodopa. Comparée au placebo, comme les IMAO-B, elle permet en moyenne de diminuer le temps quotidien passé en phase off d'environ une heure (21). Elle nécessite parfois de réduire la posologie de lévodopa car elle peut majorer les dyskinésies. La tolcapone est encore disponible sur le marché. Mais vu le risque d'hépatite fulminante, elle n'est quasi jamais utilisée.

LES ANTICHOLINERGIQUES

Les anticholinergiques à action centrale (trihexyphénidyle, bipéridène, procyclidine) sont parfois utilisés pour diminuer le tremblement de repos, soit seuls, surtout en début de traitement, soit associés à la lévodopa. Leur effet sur l'akinésie et la rigidité est minime. Les études cliniques sont anciennes et de qualité limitée. Les preuves scientifiques de l'efficacité des anticholinergiques sont donc faibles (9). Les effets indésirables sont nombreux et leur tolérance souvent médiocre. Il convient d'être particulièrement prudent chez les patients âgés ou souffrant de troubles cognitifs. En pratique, ils sont parfois utilisés chez les patients

jeunes qui gardent un tremblement invalidant malgré le traitement dopaminergique. Il n'y a aucune étude évaluant la supériorité d'une molécule par rapport à l'autre.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE AU STADE PRÉCOCE

L'objectif est de réduire les symptômes gênants, de préserver l'autonomie et la meilleure qualité de vie possible. Comme souvent, il faudra trouver un compromis entre l'efficacité et la tolérance. La lévodopa est incontestablement plus efficace et mieux tolérée que les agonistes dopaminergiques. Il faut également tenir compte des avantages et inconvénients des différentes options à court et à long terme. Vu le risque de développer des dyskinésies invalidantes, il est légitime de chercher à retarder l'instauration de la lévodopa chez les patients jeunes pour autant que les alternatives permettent une amélioration optimale de l'état clinique. Cette notion même de patient jeune est difficile à déterminer. Outre l'âge chronologique, il faut tenir compte des comorbidités. Au final, définir une limite entre un sujet « jeune » et un sujet âgé reste arbitraire. En pratique, il est raisonnable de considérer un âge de 60 ans comme une limite acceptable entre ces deux catégories.

PATIENTS JEUNES

Chez les patients jeunes avec des symptômes légers, sans répercussion fonctionnelle, la rasagiline 1 mg ou la sélégiline 10 mg sont une option possible avec un faible risque d'effet indésirable. Si les symptômes sont modérés, un agoniste dopaminergique en monothérapie peut être proposé après discussion des avantages et inconvénients et en informant le patient du risque d'effets indésirables, notamment sur le plan comportemental. On choisira un agoniste non-ergoté à libération prolongée comme le ropinirole (2 mg/jour, à augmenter de 2 mg par semaine, maximum 24 mg) ou le pramipexole (0,26 mg/jour, à augmenter de 0,26 mg par semaine, maximum 3,15 mg). La posologie sera adaptée individuellement et titrée de façon lente et progressive jusqu'à obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec une tolérance acceptable. Les agonistes sont à éviter chez les patients présentant des troubles cognitifs, des antécédents de symptômes psychotiques ou un profil à risque de développer un trouble du contrôle des impulsions. Le risque de devoir arrêter le traitement en raison d'une intolérance est plus élevé avec les agonistes qu'avec les IMAO-B ou la lévodopa (22). Si le handicap est d'emblée important, si la qualité de vie est significativement altérée ou si les agonistes ou les IMAO-B sont contre-indiqués ou insuffisamment efficaces ou mal tolérés, il ne faut hésiter à débiter la lévodopa. Certains patients ou cliniciens craignant tellement le développement de dyskinésies, commettent l'erreur de retarder trop

longtemps l'instauration de la lévodopa, privant ainsi le patient de l'opportunité de bénéficier des meilleures années de contrôle optimal des symptômes que la lévodopa peut lui offrir. Si le tremblement de repos est le seul symptôme, ce qui est rarement le cas, les anticholinergiques peuvent être envisagés en l'absence de troubles cognitifs, de comorbidité psychiatrique ou d'autres contre-indications.

PATIENT ÂGÉ

La lévodopa constitue le traitement de premier choix. On débute généralement avec trois prises de 50 mg, 1/2 heure avant le repas pour améliorer la biodisponibilité. La posologie est majorée progressivement jusqu'à 3 x 100 mg/jour. L'état clinique du patient et la réponse au traitement sont évalués après un ou deux mois. En cas de réponse insuffisante, la posologie peut être majorée jusqu'à 800 mg/jour. L'absence d'amélioration de l'akinésie et de la rigidité à une posologie élevée doit conduire à remettre en question le diagnostic de maladie de Parkinson. En cas de nausées, la lévodopa peut être prise durant les repas et associée à 10 ou 20 mg de dompéridone.

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS MOTRICES

Les fluctuations de type akinésie de fin de dose peuvent être traitées en diminuant l'intervalle entre les prises de lévodopa et en augmentant le nombre de prises quotidiennes. On peut également ajouter un IMAO-B (safinamide 50 à 100 mg ou rasagiline 1 mg), un agoniste dopaminergique ou un ICOMT (entacapone 200 mg). L'akinésie nocturne peut être traitée par une forme de lévodopa à libération prolongée (Prolopa HBS 125 mg 1 à 2 gélules au coucher) ou par un agoniste (9, 10). Lorsque l'effet de la lévodopa est retardé ou absent en raison de la compétition avec les acides aminés d'origine alimentaire ou du retard de la vidange gastrique, il peut être utile d'adapter l'horaire de prise du traitement et des repas. Il est alors conseillé de prendre la lévodopa à jeun une heure avant le repas ou au moins une heure après. Les repas peuvent être fractionnés et l'apport protéique principal administré le soir. Une injection sous-cutanée d'apomorphine peut contrecarrer les fluctuations de type on-off imprévisibles ou les périodes off persistantes malgré l'optimisation du traitement oral. Les dyskinésies de pic de dose invalidantes peuvent être atténuées en réduisant la posologie de la lévodopa ou en supprimant les ICOMT au risque d'aggraver le temps passé en phase « off ». Cela peut être compensé par l'augmentation du nombre de prises ou l'ajout d'un agoniste. L'amantadine (100 mg trois à quatre fois par jour) diminue les dyskinésies de plus de 50% tout en diminuant le temps passé en phase « off ». Ce bénéfice se maintient à un an (23). Si aucune de

ces adaptations ne permet une autonomie et une qualité de vie satisfaisantes, des traitements plus invasifs doivent être envisagés tels que l'infusion jéjunale continue de Duodopa, la stimulation cérébrale profonde ou la pompe à apomorphine.

TRAITEMENTS FUTURS ?

Des essais cliniques en cours testent l'efficacité de thérapies immunitaires. L'immunothérapie passive évalue des anticorps de synthèse dirigés contre l'alpha-synucléine, cette protéine dont l'agrégation sous forme de fibrilles insolubles semble au cœur du processus physiopathologique. L'immunothérapie active est basée sur l'injection d'un peptide similaire à l'alpha-synucléine destiné à induire la production d'anticorps reconnaissant l'alpha-synucléine par le patient (24). L'objectif est de ralentir la propagation des lésions. Il pourrait s'agir du premier traitement réellement neuroprotecteur.

Le microbiote peut influencer l'efficacité de la lévodopa. En effet, certaines populations de *Lactobacillus* et d'*Enterococcus* possèdent une tyrosine décarboxylase qui transforme la lévodopa en dopamine et ainsi réduit la concentration plasmatique de lévodopa. Cela peut expliquer pourquoi certains patients nécessitent des doses plus élevées de lévodopa (25). Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques à explorer : adaptation de la posologie de lévodopa en fonction de la concentration en tyrosine décarboxylase dans les selles, développement d'un inhibiteur de cette enzyme bactérienne, mesures diététiques pour modifier le microbiote.

CONCLUSION

Malgré des décennies de recherche, le traitement actuel de la maladie de Parkinson reste purement symptomatique. Et la lévodopa en constitue le pilier fondamental depuis plus de 50 ans. Malgré ses limites et le développement de complications motrices, elle est incontournable pour la très grande majorité des patients et présente la balance bénéfique/risque la plus avantageuse. Les autres traitements ont un rôle adjuvant incontestable mais sont rarement suffisants à long terme. L'expression et l'évolution de la maladie de Parkinson peuvent être très variables d'un patient à l'autre. Chaque décision thérapeutique doit être prise en tenant compte de la situation particulière du patient et de ses souhaits. Plus la maladie progresse, plus l'adaptation du traitement devient complexe et requiert un suivi régulier avec au final la recherche d'un compromis entre efficacité et tolérance au traitement, entre le temps passé en phase off ou avec des dyskinésies. Les prochaines années verront peut-être se concrétiser l'espoir d'un traitement pouvant ralentir l'évolution de la maladie.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La lévodopa est le traitement le plus efficace avec la balance bénéfique/risque la plus avantageuse et constitue le traitement de premier choix pour la plupart des patients. Les agonistes dopaminergiques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B peuvent être envisagés en première intention chez les patients jeunes (< 60 ans) avec une forme peu invalidante de la maladie.

REFERENCES

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:525–35.
2. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020;323:548–60.
3. LeWitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2008;359:2468.
4. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of Parkinsonism With Levodopa. *Arch Neurol.* 1969;21:343–54.
5. The Parkinson Study Group. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2498–508.
6. Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology.* 1996;47:1845–1955.
7. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ *et al.* Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:315–24.
8. Hoy SM. Levodopa/Carbidopa Enteral Suspension: A Review in Advanced Parkinson's Disease. *Drugs.* 2019;79:1709–18.
9. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G *et al.* Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20:5–15.
10. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Barton B, de Bie RMA, Seppi K *et al.* International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33:1248–66.
11. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A Five-Year Study of the Incidence of Dyskinesia in Patients with Early Parkinson's Disease Who Were Treated with Ropinirole or Levodopa. *N Engl J Med.* 2000;342:1484–91.
12. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson Disease: A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61:1044–53.
13. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M *et al.* Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* 2017;16:238–50.
14. Constantinescu R, Romer M, McDermott MP, Kamp C, Kieburz K. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. *Mov Disord.* 2007;22:1317–9.
15. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F *et al.* Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:1023–30.
16. Parkinson Study Group. Effects of Tocopherol and Deprenyl on the Progression of Disability in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 1993;328:176–83.
17. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: The tempo study. *Arch Neurol.* 2002;59:1937–43.
18. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: The PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005;62:241–8.

19. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D *et al.* Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014;29:229–37.
20. Schapira AHV, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C *et al.* Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:216–24.
21. Li J, Lou Z, Liu X, Sun Y, Chen J. Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment with Entacapone in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuation: A Systematic Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2017;78:143–53.
22. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol.* 2020;0(0). Published online. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30036-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30036-3)
23. Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: A 1-year follow-up study. *Arch Neurol.* 1999;56:1383–6.
24. Wang Z, Gao G, Duan C, Yang H. Progress of immunotherapy of anti- α -synuclein in Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother.* 2019;115:108843.
25. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, *et al.* Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2019;10:310.

CORRESPONDANCE

DR. ERIC MORMONT

CHU UCL Namur

Service de neurologie

1 Avenue Dr G Therasse

5530 Yvoir

UCLouvain, Institute Of NeuroScience

B-1200, Bruxelles

Belgium

Téléphone : + 32 81423321

eric.mormont@uclouvain.be

Prise en charge de l'infection du pied diabétique : recommandations pratiques et antibiotiques

Laura Orioli¹, Bernard Vandeleene¹, Dan Putineanu², Caroline Briquet³, Hector Rodriguez-Villalobos⁴, Jean-Cyr Yombi⁵

Management of diabetic foot infections: practical recommendations and recommended use of antibiotics

Infections are a common complication of the diabetic foot ulcer. They are recognized as a factor of poor prognosis for both the foot and the patient. Their management is complex, requiring multidisciplinary collaboration.

Our article summarizes the general principles of the management of diabetic foot infections, mainly based on the new recommendations of the International Working Group for the Diabetic Foot (IWGDF). It also presents the recommendations on the use of antibiotics, based on the PEDIS classification, as applied in the Saint-Luc University Hospital.

KEY WORDS

Diabetic foot, foot infection, osteomyelitis, Charcot foot

L'infection est une complication fréquente de l'ulcère du pied diabétique. Elle est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic pour le pied et pour le patient. Sa prise en charge est complexe et multi-disciplinaire.

Notre article résume les principes généraux de la prise en charge de l'infection du pied diabétique, basés principalement sur les nouvelles recommandations du Groupe de Travail International pour le Pied Diabétique (*International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF*) et présente les recommandations antibiotiques, basées sur la classification PEDIS, telles qu'elles sont appliquées aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Que savons-nous à ce propos ?

L'infection du pied diabétique est une urgence diagnostique et thérapeutique. Sa prise en charge est complexe et requiert un traitement médico-chirurgical dans la plupart des cas d'infections modérées à sévères.

Que nous apporte cet article ?

Notre article résume, de manière pratique, les principes généraux de la prise en charge de l'infection du pied diabétique ainsi que nos recommandations antibiotiques basées sur la classification PEDIS.

What is already known about the topic?

Diabetic foot infections are both a diagnostic and a therapeutic emergency. Their management is complex, requiring medical and surgical interventions in most moderate-to-severe cases

What does the article bring up for us?

Our article summarizes the general principles of the management of diabetic foot infections, as well as our recommendations regarding antibiotics, based on the PEDIS classification, for a convenient use in daily practice.

INTRODUCTION

L'infection du pied diabétique complique le plus souvent l'évolution d'un ulcère survenu à la faveur de micro-traumatismes répétés (ex. frottement dans une chaussure) sur un pied diabétique neuropathique. Elle résulte plus rarement d'un traumatisme direct (ex. marcher sur un clou). L'infection des tissus mous et l'infection osseuse (ostéite) compliquent plus d'un tiers des ulcères du pied (1). L'artérite des membres inférieurs et l'insuffisance vasculaire accroissent la fréquence et la sévérité des infections (2). Or, l'artérite est présente chez la majorité des patients qui ont un ulcère du pied. Finalement, l'infection du pied diabétique est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic tant pour le pied que pour le patient. Sa prise en charge est complexe et multidisciplinaire.

Notre article résume les principes généraux de la prise en charge de l'infection du pied diabétique, basés principalement sur les nouvelles recommandations de l'IWGDF (3) et présente les recommandations antibiotiques, basées sur la classification PEDIS, telles qu'elles sont appliquées aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

INFECTION DES TISSUS MOUS

Le diagnostic de l'infection des tissus mous (cellulite, abcès, infections nécrosantes) est d'abord clinique et basé sur la présence de signes inflammatoires locaux et/ou systémiques. Au moins deux signes d'inflammation locale (douleur, chaleur, érythème, œdème) et/ou des sécrétions purulentes doivent être présents (3). Toutefois, ces signes peuvent

être masqués par l'hypoesthésie secondaire à la neuropathie et par l'insuffisance vasculaire secondaire à l'artérite. Une odeur fétide, un tissu cutané friable, un exsudat, un changement d'aspect de l'ulcère ou la présence de tissus nécrotiques constituent des signes « secondaires » d'infection. Les signes systémiques (fièvre, frissons, sensation de chaud-froid, ...) ou équivalents métaboliques (acidocétose, coma hyper-osmolaire, augmentation des besoins en insuline) sont peu fréquents même en cas d'infection étendue et profonde ou de bactériémie.

OSTÉITE

L'ostéite du pied diabétique est une ostéite de contiguïté, pauci-symptomatique. Elle doit être recherchée de manière systématique en cas d'ulcère du pied et doit être suspectée devant une combinaison de données cliniques et radiologiques (Tableau 1). Lorsque ces données sont discordantes malgré une forte suspicion clinique, il est recommandé : soit de contrôler la radiographie osseuse standard après un intervalle de 10 à 14 jours, soit de réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou un scanner (CT-Scan), soit de réaliser une biopsie osseuse (percutanée ou chirurgicale). L'IRM, principalement, et le CT-scan permettent un diagnostic précoce de l'ostéite par comparaison à la radiographie standard. La biopsie osseuse permet un diagnostic de certitude sur base de la microbiologie et de l'histologie. Elle permet également l'identification des germes responsables de l'ostéite. Les données biologiques (C-reactive protein (CRP), globules blancs neutrophiles) sont en revanche peu contributives au diagnostic de l'ostéite.

TABLEAU 1.

Signes cliniques et radiologiques d'ostéite du pied diabétique ¹
<u>Signes cliniques</u>
- Ulcère chronique (> 6 semaines) ou récurrent, malgré un traitement conservateur bien conduit
- Ulcère en regard d'une proéminence osseuse
- Orteil « en saucisse » (Figure 1 A) ou un ulcère profond (> 3mm) et large (> 2cm ²)
- Contact osseux ou articulaire (probe-to-bone test) (Figure 1 B)
- Présence d'os visible ou de sécrétions purulentes en regard d'une articulation
<u>Anomalies radiographiques</u>
- Erosions et ruptures corticales (Figure C)
- Appositions périostées (Figure D)

FIGURE 1.

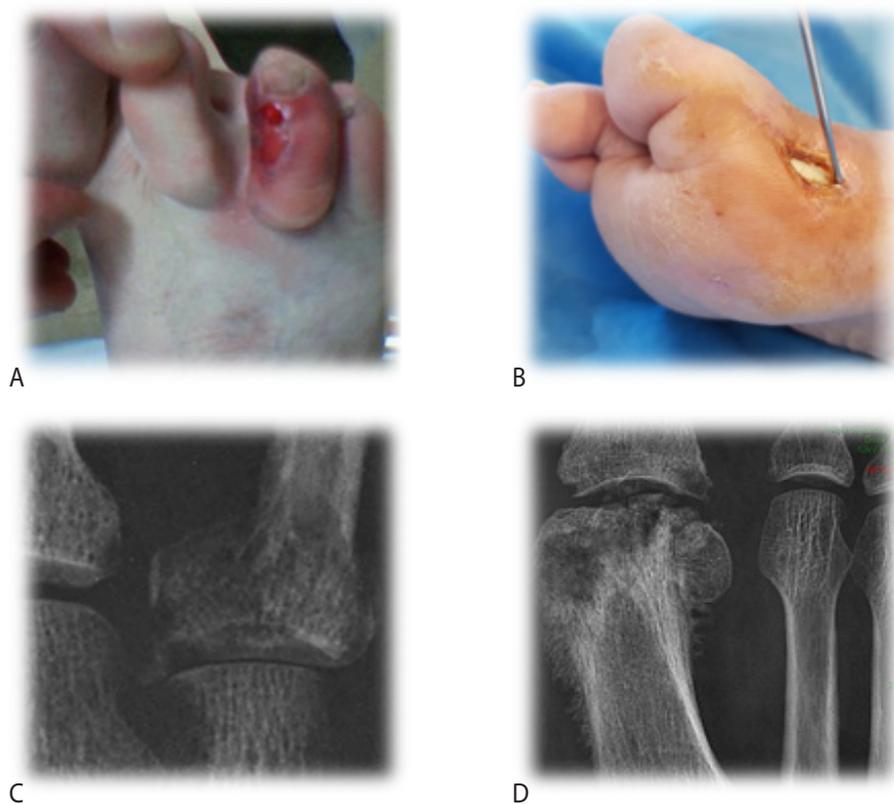


Figure 1 A. Orteil « en saucisse »

Figure 1 B. Probe-to-bone test

Figure 1 C. Erosions et ruptures corticales

Figure 1 D. Appositions périostées

CLASSIFICATION ET ÉVALUATION SYSTÉMATIQUE

De nombreuses classifications ont été publiées dans le but de catégoriser et d'évaluer l'ulcère du pied diabétique. La classification PEDIS a l'avantage de permettre une évaluation complète et systématique (4). Nous recommandons d'évaluer la sévérité et la profondeur de toute infection du pied diabétique selon cette classification. (Tableau 2). Initialement développée pour un usage en recherche, son utilisation dans la pratique clinique a été validée et son système de grades est bien corrélé au pronostic de l'infection (4). Dans les nouvelles recommandations de l'IWGDF (3), l'ostéite (« O ») est reconnue comme une entité distincte et indépendante de la sévérité de l'infection des tissus mous car elle constitue un facteur pronostique additionnel et requiert une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécifique.

PRÉLÈVEMENTS

En règle générale, les prélèvements sont réservés aux ulcères infectés (I2-I4) (Tableau 3). En effet, ils ont pour but de guider le traitement antibiotique par l'identification des germes pathogènes. Le frottis de l'ulcère est un prélèvement facile à réaliser. Toutefois, le taux de concordance des germes identifiés par le

frottis superficiel et par un prélèvement tissulaire profond est faible (5,6). Il est donc recommandé de réaliser un frottis profond (contact osseux, ...). Les alternatives au frottis profond sont le prélèvement tissulaire à la curette et la « punch » biopsie, tous deux recommandés par l'IWGDF (3). Il n'est pas non plus contre-indiqué de prescrire une antibiothérapie empirique (probabiliste) sans réaliser de prélèvement en cas d'infection aiguë légère des tissus mous (I2) et en l'absence d'antibiothérapie préalable ou de germes résistants connus (3). Comme expliqué précédemment, la biopsie osseuse (transcutanée, radioguidée ou chirurgicale) est intéressante pour le diagnostic de l'ostéite.

ÉCOLOGIE DE L'INFECTION DU PIED DIABÉTIQUE

L'infection d'un ulcère du pied récent (« aigu ») chez un patient n'ayant pas reçu d'antibiothérapie préalable peut, empiriquement, être considérée comme monomicrobienne à coques Gram positif (staphylocoque doré, streptocoques B-hémolytiques). L'infection compliquant l'évolution d'un ulcère chronique est en revanche habituellement polymicrobienne à coques Gram positif et à bacilles Gram négatif (*Escherichia Coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*,

TABLEAU 2.

Classification PEDIS pour l'infection (I) ³	
Grade I 1 Non infecté	Pas de symptômes ou signes locaux ou systémiques d'infection
Grade I 2 Infection légère	Infection de la peau et des tissus sous-cutanés sans atteinte des tissus profonds (fascias, tendons, articulations, os) et sans signe systémique: cellulite ou hypodermite limitées (< 2cm autour de l'ulcère).
Grade I 3 Infection modérée	Infection de la peau et des tissus sous-cutanés étendue et/ou avec atteinte des tissus profonds sans signes systémiques : <ul style="list-style-type: none"> • cellulite ou hypodermite étendues (> 2cm autour de l'ulcère) • abcès, ténosynovite, fasciite nécrosante, myosite
Grade I 4 Infection sévère	Toute infection avec signes systémiques (fièvre, frissons...) ou équivalents métaboliques chez le diabétique (décompensation acido-cétosique, coma hyperosmolaire,...)
Ostéite "O"	En cas d'atteinte osseuse ou ostéo-articulaire avec (I4O) ou sans signe systémique (I3O)

TABLEAU 3.

Prélèvements	
Quand ?	Avant toute antibiothérapie ou après une fenêtre antibiotique de ≥ 2 à 3 semaines, en particulier pour les biopsies osseuses
Quoi ?	<ul style="list-style-type: none"> • Hémocultures (2 paires) : I3-I4, I2 si immunodépression • Sécrétions purulentes (1 seringue ou pot stérile) : I3-I4 • Frottis profond, 1 prélèvement : (I2)-I3-I4 • Biopsie osseuse : en cas de suspicion d'ostéite sur base clinico-radiologique
But ?	Identifier les germes pathogènes et orienter le traitement antibiotique ciblé en relais à l'antibiothérapie probabiliste, diagnostiquer l'ostéite pour la biopsie osseuse.
Comment ?	Pour réaliser un bon frottis profond « au lit du malade » : 1) nettoyer au sérum physiologique et débrider l'ulcère, 2) chercher « la profondeur » (base de l'ulcère, contact osseux, berges), 3) renseigner correctement le microbiologiste pour une identification exhaustive des germes et la réalisation des antibiogrammes.

Pseudomonas aeruginosa, ...) associés à des anaérobies (ex. *Bacteroides* spp). Les traitements préalables par antibiotiques ainsi que l'insuffisance vasculaire favorisent aussi les infections polymicrobiennes. Il convient de souligner que cette écologie de l'infection du pied diabétique est principalement basée sur des données nord-américaines et européennes (7). L'utilisation d'antibiotiques à large spectre peut sélectionner des bactéries résistantes voire multi-résistantes tels que le staphylocoque doré résistant à la méthicilline (MRSA), l'entérocoque résistant à la vancomycine (VRE) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) ou carbapénémases (CPE) (7).

FACTEUR DE RISQUE DE COLONISATION ET D'INFECTION PAR BACTÉRIES MULTI-RÉSISTANTES (BMR)

Ces facteurs de risque doivent être pris en compte pour la réalisation des frottis de dépistage des BMR et pour l'isolement du patient en hospitalisation (Tableau 4, selon les recommandations de l'équipe de contrôle et de prévention des infections aux Cliniques universitaires Saint-Luc). Les frottis de dépistage (frottis nez/gorge/périnée, frottis rectal et frottis de l'ulcère) consistent en des frottis superficiels réalisés sans nettoyage ou désinfection préalables. Ils sont prélevés à l'admission du patient hospitalisé en urgence ou dès la consultation dans la perspective d'une hospitalisation programmée. L'isolement préventif du patient hospitalisé en urgence sera levé en cas de frottis de dépistage négatifs tandis que l'isolement du patient hospitalisé de manière programmée pourra être anticipé.

TABEAU 4.

Facteurs de risque de colonisation ou d'infection par BMR et frottis de dépistage					
	MRSA	BLSE	VRE	CPE	BGNMR
Facteurs de risque					
Ulcère du pied	+				
Ancien porteur connu	+	+	+	+	+
Transfert de MR/MRS	+				
Transfert d'un autre hôpital (étranger ou non)	+	+	+	+	+
Hospitalisation récente (< 3-6 mois)	+				
> 80 ans	+				
Contact avec voisin de chambre positif > 12h			+	+	+
Prélèvements					
Frottis	nez, gorge, périnée + ulcère		rectal + ulcère		

Abréviations : MRSA : Staphylocoque doré Résistant à la Méthicilline, BLSE : Entérobactéries à Béta-lactamases à Spectre élargi, VRE : Entérocoque Résistant à la Vancomycine, CPE : Entérobactéries productrices de Carbapénémases, BGNMR : Bacilles à Gram Négatif non fermentants Multi-Résistants

PRISE EN CHARGE : PRINCIPES GÉNÉRAUX

La prise en charge du pied diabétique et de son infection est multi-disciplinaire. Elle fait appel à de nombreux métiers et spécialités médicales. De manière générale, l'infection des tissus mous constitue une urgence diagnostique et thérapeutique en raison du risque d'extension rapide. L'infection peut également entraîner une ischémie tissulaire secondaire par hyperpression au sein des compartiments inextensibles du pied (avec ou sans abcès constitué); celle-ci doit être levée rapidement par un débridement chirurgical. L'utilisation d'agents antimicrobiens topiques pour les soins locaux (ex. pansements à l'argent) ou lors du débridement chirurgical (ex. éponges de gentamycine) n'est pas recommandée dans la pratique quotidienne par manque de données ou par manque d'efficacité dans le traitement de l'infection (3). Des données encourageantes ont été publiées concernant l'utilisation d'agents actifs contre le biofilm bactérien mais leur efficacité reste à démontrer (3). L'ostéite, en revanche, ne constitue pas une urgence ; sa prise en charge requiert une concertation médico-chirurgicale selon sa localisation, la vascularisation, les caractéristiques du patient et des germes pathogènes. La résection chirurgicale de l'os infecté reste l'option thérapeutique privilégiée chez la plupart des patients et le traitement par antibiotiques seuls, une option possible chez

des sous-population de patients correctement sélectionnés (3). La prise en charge de l'infection du pied diabétique est schématisée ci-dessous (Figure 2), adaptée des nouvelles guidelines de l'IWGDF (3)). Le statut vasculaire et le diagnostic différentiel (pied de Charcot aigu) ne doivent jamais être négligés.

L'antibiothérapie empirique tient compte de la durée d'évolution de l'ulcère, de la sévérité de l'infection, du profil et des comorbidités du patient ainsi que des antécédents d'infections du pied par un germe résistant et des traitements antibiotiques préalables. Nos recommandations antibiotiques selon la classification PEDIS sont détaillées dans les tableaux 5 à 7. De manière générale, notre stratégie pour le traitement de l'infection des tissus mous modérées à sévères implique une antibiothérapie probabiliste intra-veineuse, ultérieurement adaptée aux résultats de la microbiologie. La voie intra-veineuse est poursuivie jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique et biologique dans le cas d'une cellulite étendue ou poursuivie jusqu'au geste chirurgical définitif (amputation ou chirurgie conservatrice) dans le cas d'une infection sévère des tissus mous ou d'un abcès ayant nécessité un ou plusieurs gestes de débridement. Dans ce dernier cas, comme dans l'ostéite opérée de manière programmée, la voie intra-veineuse encadre le geste pour une durée de 2 à 5 jours selon le caractère radical ou non du geste chirurgical. Lorsque le geste chirurgical est radical, il ne laisse aucun tissu infecté

FIGURE 2. Prise en charge de l'infection du pied diabétique

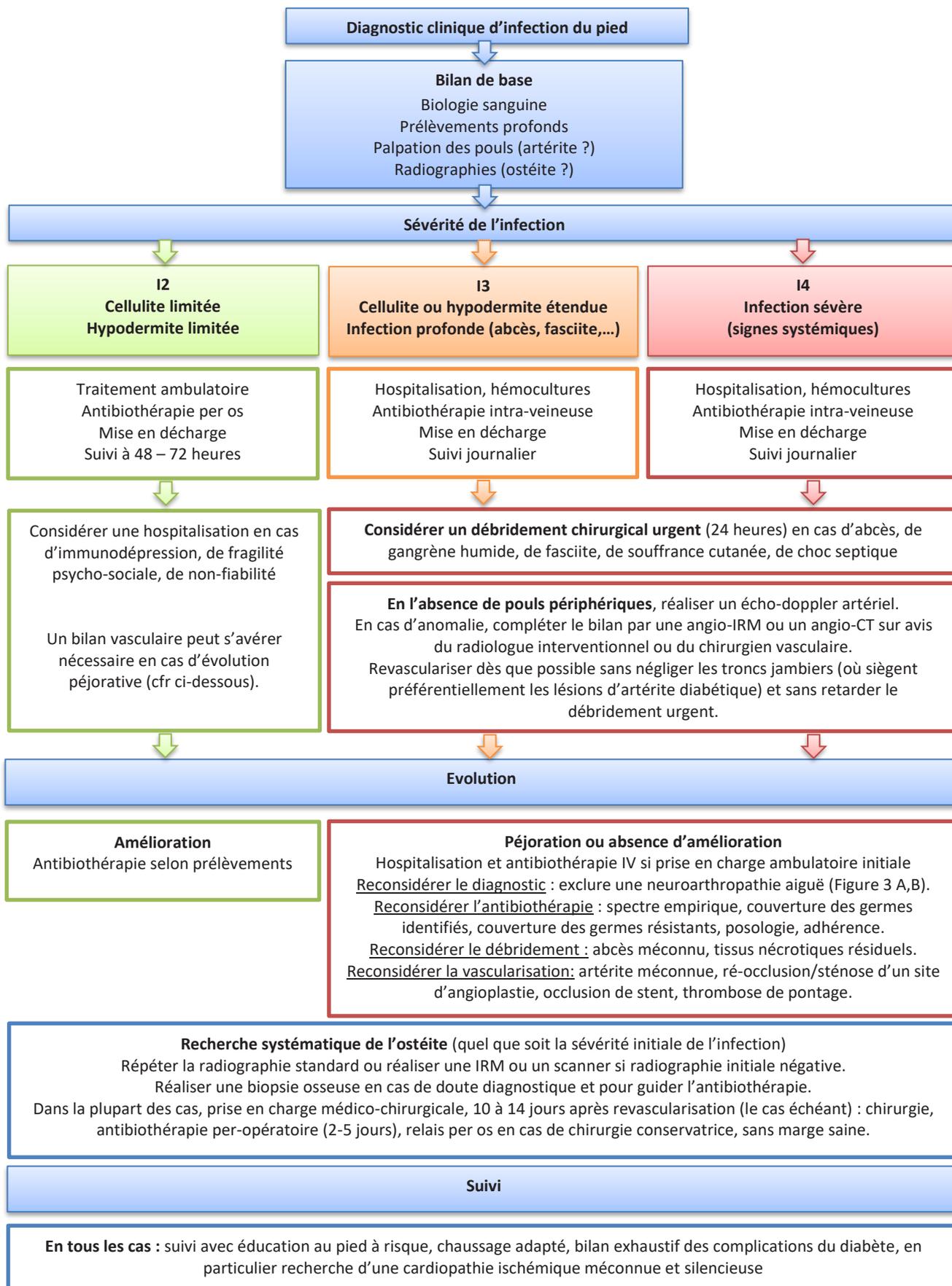


TABLEAU 5.

Recommandations pour l'antibiothérapie probabiliste dans les infections légères (I2)		
Contexte	Antibiothérapie empirique	Durée
Ambulatoire	amoxicilline-clavulanate 875/125mg 3x/j PO	7 jours
	Si allergie IgE médiée aux pénicillines : clindamycine 300mg 3x/j + quinolone : moxifloxacine 400mg 1x/j ou ciprofloxacine 500mg 2x/j PO	Adaptation ultérieure du traitement selon germes isolés et antibiogrammes
Hospitalisation	Echec du traitement per os, patient non fiable : amoxicilline-clavulanate 2g 3x/j IV	Relais per os si évolution clinico-biologique favorable et selon germes isolés et antibiogrammes
	Si allergie IgE médiée aux pénicillines : clindamycine 300mg 3x/j PO + quinolone PO : moxifloxacine 400mg 1x/j ou ciprofloxacine 500mg 2x/j	
	Si ulcère chronique, antécédent récent d'infection du pied : pipéracilline-tazobactam 4g 4x/j	
	Si allergie IgE médiée aux pénicillines : méro-pénème 2g 3x/j	
	A risque d'infection par BMR (CPE, BLSE, MRSA, VRE, BGNMR): Cfr I3., évaluer au cas par cas	

Abréviations : BMR : Bactéries Multi-Résistantes

- Adaptation des posologies au débit de filtration glomérulaire (<http://sitegpr.com/fr/>)
- Aux interactions médicamenteuses (notamment avec les anti-rejets,...)

résiduel et l'antibiothérapie est interrompue après 48 heures sans relais oral. Dans le cas contraire, un délai de 5 jours permet l'obtention des derniers résultats microbiologiques afin de guider le relais oral. Celui-ci est poursuivi pour une durée totale de traitement de 10 à 14 jours dans la cellulite étendue, de 21 jours dans les autres infections sévères des tissus mous sans ostéomyélite et de 6 semaines en cas d'atteinte osseuse. Concernant l'ostéite, l'étude OVIVA a démontré la non-infériorité de la voie orale (antibiotiques avec une bonne biodisponibilité orale) par rapport à la voie intra-veineuse, ne faisant que confirmer notre attitude (8). À l'inverse, l'hospitalisation à domicile (HAD ou OPAT, *Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy*) consistant en l'administration intra-veineuse d'antibiotiques au domicile (via une PICC line) est une option thérapeutique envisageable dans l'ostéite du pied diabétique lorsque le relais oral est impossible en raison de multi-résistances (9).

VASCULARISATION

L'état vasculaire du pied et du membre inférieur doit être systématiquement évalué comme indiqué dans la classification PEDIS. En l'absence de pouls périphériques, en présence de signes d'ischémique critique (gangrène, érythème positionnel) ou en l'absence d'évolution favorable malgré une antibiothérapie adéquate voire un débridement chirurgical, un doppler artériel doit être réalisé comme examen de base. Celui-ci ne doit pas négliger l'évaluation des troncs jambiers où siègent préférentiellement les lésions d'artérite diabétique. En cas d'anomalie, le bilan doit être complété par une angio-IRM, préférentiellement, ou un angio-CT sur avis du radiologue interventionnel ou du chirurgien vasculaire. L'angio-CT et le doppler artériel ciblé seront privilégiés en cas d'antécédents de stents. La revascularisation doit être réalisée dès que possible, sans toutefois retarder le débridement chirurgical lorsque celui-ci est urgent.

TABLEAU 6.

Recommandations pour l'antibiothérapie probabiliste dans les infections modérées ou profondes (I3) et sévères (I4)		
Contexte	Antibiothérapie empirique	Durée
Hospitalisation Absence d'antécédent récent d'infection du pied, absence d'antibiothérapie préalable	Amoxicilline-clavulanate 2g 3x/j IV Allergie IgE médiée aux pénicillines clindamycine 600mg 3x/j PO + quinolone : ciprofloxacine 500mg 2x/j PO moxifloxacine 400mg 1x/j PO	7-14 jours Prolongation selon extension, évolution, prise en charge chirurgicale (3 – 4 semaines) ou selon foyers secondaires si staphylococcémie
Hospitalisation Ulcère chronique, cures antibiotiques préalables, antécédent récent d'infection du pied	pipéracilline-tazobactam 4g 4x/j Allergie IgE médiée aux pénicillines : méropénème 2g 3x/j	Adaptation ultérieure du traitement selon germes isolés et antibiogrammes
Facteurs de risque d'infection par BMR	MRSA: Antécédent d'infection, portage connu dans l'ulcère, facteurs de risque (au cas par cas): vancomycine Administration discontinuée : 15mg/kg/12h - vallée 15 à 20 mg/mL Administration continue : 25-30 mg/kg - vallée 20 à 30 mg/mL Staphylocoque blanc: Antécédent d'infection du pied avec prélèvements profonds positifs : Cfr. MRSA Autres BMR (retour/transfert de l'étranger/autre hôpital belge) : méropénème 2g 3x/j ou azactam 2g 3x/j + vancomycine (posologies cfr. ci-dessus)	Relais per os si évolution clinico-biologique favorable et selon germes isolés et antibiogrammes HAD en l'absence de relais per os

Abréviations : IPD : infection du pied diabétique, BMR : Bactéries Multi-Résistantes, HAD : Hospitalisation à Domicile

- Adaptation des posologies au débit de filtration glomérulaire (<http://sitegpr.com/fr/>)
- Aux interactions médicamenteuses (notamment avec les anti-rejets,...)

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : LE PIED DE CHARCOT AIGU

Le pied de Charcot ou neuroarthropathie est un processus inflammatoire progressif et destructeur des articulations du pied et/ou de la cheville (10). Il s'agit d'une forme rare et particulière de pied diabétique survenant exclusivement chez des patients ayant une neuropathie. En conséquence, la neuroarthropathie complique habituellement un diabète de longue évolution (> 10 ans) mais elle peut, comme l'ulcère du pied, révéler un diabète de type 2 méconnu. L'inflammation aiguë du pied ou de la cheville (Figure 3A) en est la manifestation inaugurale. Trop souvent, le diagnostic de neuroarthropathie aiguë est erroné ; sa présentation clinique évoquant une crise de goutte, une thrombose veineuse profonde, une cellulite ou une entorse. Son diagnostic repose sur la clinique et

l'imagerie ; la radiographie standard en charge (Figure 3B) et avec incidences obliques constitue l'examen de base. En cas de doute diagnostique, il est utile de réaliser un CT-scan ou une IRM. Le traitement de la neuroarthropathie aiguë consiste en l'immobilisation et la mise en décharge par plâtre (« total contact cast ») ou botte de marche, dès le diagnostic, afin de prévenir les déformations et l'instabilité.

CONCLUSION

L'infection du pied diabétique reste une situation complexe et une cause majeure d'amputation. Elle doit être rapidement diagnostiquée, systématiquement évaluée et adéquatement traitée. La vascularisation et le diagnostic différentiel, en particulier la neuroarthropathie aiguë, ne doivent jamais être négligés.

TABEAU 7.

Recommandations antibiotiques pour l'ostéite après traitement de l'infection des tissus mous (IO3/IO4)		
Contexte	Antibiothérapie empirique	Durée
Chirurgie radicale (désarticulation) ou conservatrice + marges saines	Ulcère récent, etc Per-opératoire: augmentin 2g 3x/j IV	Sans infection résiduelle des tissus mous 2 à 5 jours, pas de relais per os Avec infection résiduelle des tissus mous 5 -7 jours IV puis relais PO pour une durée totale de 3 semaines selon germes isolés et antibiogrammes
	Allergie IgE médiée aux pénicillines : clindamycine 600mg 3x/j PO + quinolone : moxifloxacine 400mg 1x/j ou ciprofloxacine 500mg 2x/j PO Ulcère chronique, etc ou risque d'infection par BMR pipéracilline-tazobactam 4g 4x/j ou méropénème 2g 3x/j + vancomycine si MRSA Allergie IgE médiée aux pénicillines : méropénème 2g 3x/j + vancomycine si MRSA	
Chirurgie conservatrice sans marges saines ou statut inconnu (marges non prélevées) ou traitement médical	Per-opératoire: idem <u>Relais per os selon prélèvements avec molécules à bonne biodisponibilité orale:</u> Fluoroquinolones, TMP-SMX, clindamycine, doxycycline, linezolid Staphylocoque doré : moxifloxacine/doxycycline + rifampicine BGN: ciprofloxacine (750mg 2x/j si <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	5-7 jours IV puis relais PO pour une durée totale de 6 semaines selon germes isolés et antibiogrammes HAD en l'absence de relais per os

Abréviations : HAD : Hospitalisation à Domicile, BMR : Bactéries Multi-Résistantes, BGN : bacilles Gram négatif, TMP-SMX : triméthoprim/sulfaméthoxazole

- Adaptation des posologies au débit de filtration glomérulaire (<http://sitegpr.com/fr/>)
- Aux interactions médicamenteuses (notamment avec les anti-rejets,...)
- Pas de quinolones seules en relais per os pour les Gram positif
- Quinolones et personnes âgées : confusion, risque de dissection, troubles du rythme

FIGURE 3.

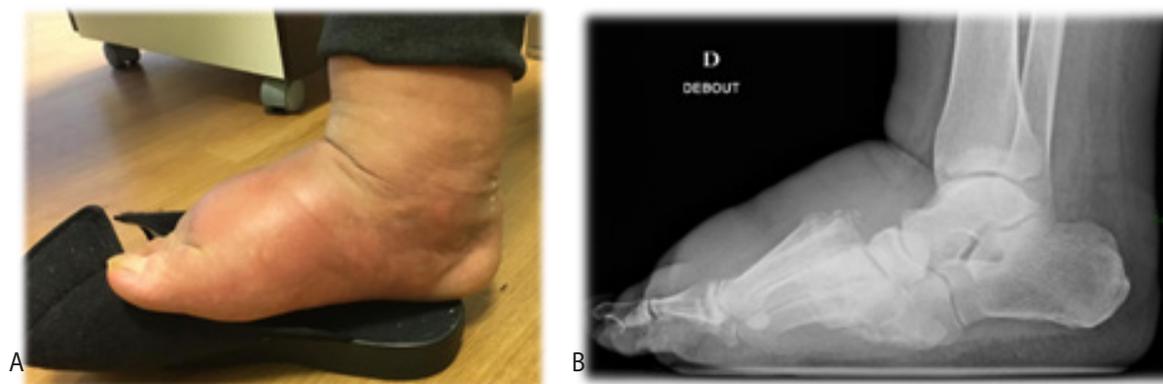


Figure 3A. La neuroarthropathie aiguë se présente comme un pied inflammatoire (rouge, gonflé, chaud). Elle est souvent, à tort, diagnostiquée comme une cellulite, une thrombose veineuse profonde, une goutte, une entorse ou un œdème de stase. Elle doit être exclue systématiquement devant tout pied inflammatoire chez un patient diabétique avec neuropathie.

Figure 3B. Son diagnostic repose sur la clinique et les examens radiologiques. La radiographie standard montre des (sub-)luxations, fragmentations et dislocations ostéo-articulaires.

RÉFÉRENCES

1. Lipsky B *et al.* 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2013 Jan-Feb;103(1):2-7.
2. Prompers L *et al.* High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007 Jan;50(1):18-25.
3. IGWDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. <https://iwgdfguidelines.org/infection-guideline/>. Mise en ligne 25/05/2019.
4. Chuan F *et al.* Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS One.* 2015 Apr 13;10(4):e0124739.
5. Couturier A *et al.* Comparison of microbiological results obtained from per-wound bone biopsies versus transcutaneous bone biopsies in diabetic foot osteomyelitis: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Jul;38(7):1287-1291.
6. Nelson A *et al.* CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open.* 2018;8:e019437.
7. Boulton A *et al.* Diagnosis and management of diabetic foot infections. Arlington, Va., American Diabetes Association, 2020. <https://doi.org/10.2337/db2020-01>.
8. Li HK *et al.*; OVIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med.* 2019 Jan 31;380(5):425-436.
9. Briquet C *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients receiving outpatient parenteral antibiotic therapy in a Belgian setting: a single-center pilot study. *Acta Clin Belg.* 2019 Apr 25:1-9
10. Jeffcoate WJ. Charcot foot syndrome. *Diabet Med.* 2015 Jun;32(6):760-70.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Service d'endocrinologie et nutrition
2. Service d'orthopédie et traumatologie de l'appareil locomoteur
3. Pharmacie clinique
4. Service de microbiologie
5. Service de médecine interne et maladies infectieuses

CORRESPONDANCE

DR. LAURA ORIOLI

Dr. Laura Orioli

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'endocrinologie et nutrition

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

laura.orioli@uclouvain.be

Réflexion sur l'apport de l'intelligence artificielle à la pratique médicale

Théophile Godfraind

Reflection on the contribution of artificial intelligence to medical practice

Artificial intelligence (AI) refers to the simulation of human intelligence by machines with integrated computer programs. AI analyzes data and contributes to decision making. The computer performs human-like tasks based on algorithms. Moore's law says that computer performance increases exponentially and doubles every 18 months. On this basis, AI would surpass human intelligence by 2050. Machine learning mimics the human brain. It is fed by big data, which is a mass of heterogeneous data that are processed at a rate far beyond human capacity and in which exploitable data can be gathered. In addition to this virtual branch of AI, there is also the physical branch of robots. It has been shown that physicians surpass current diagnostic programs with respect to medical diagnosis. However, in the case of mammography, while no single AI algorithm outperformed radiologists, overall diagnostic accuracy was improved when using a set of AI algorithms combined with radiologist assessment in a single-reader screening. Only the physicians who have empathy, unlike the machines that lack this skill, may diagnose the disease. Patients' confidence must come at the top of researchers' priority list. *Nat Med* 26, 301 (2020)

KEY WORDS

Medicine, artificial intelligence, machine learning, big data

L'intelligence artificielle (IA) est l'imitation de l'intelligence humaine par des machines dans lesquelles sont introduits des programmes informatiques. Elle analyse des données et contribue à la prise de décisions. L'ordinateur réalise des tâches accomplies par les humains sur la base d'algorithmes. La loi de Moore constate que la capacité des ordinateurs, qui suit une augmentation exponentielle, double tous les 18 mois. Sur cette base, l'IA dépasserait l'intelligence humaine vers 2050. La machine learning imite la structure et les méthodologies de fonctionnement d'un cerveau humain. Elle est alimentée par les big data qui sont une masse de données hétérogènes qu'elle peut traiter à un rythme bien au-delà des capacités humaines et dans lesquelles elle peut regrouper des données exploitables. À cette branche virtuelle de l'IA s'ajoute la branche physique des robots. Il a été démontré que le diagnostic médical est mieux assuré par les médecins que par les programmes actuels de diagnostic. Toutefois, dans le cas du cancer du sein, bien qu'aucun algorithme d'IA n'ait surpassé les radiologues, un ensemble d'algorithmes d'IA combinés à une évaluation radiologique dans un dépistage à lecteur unique a amélioré la précision globale du diagnostic. Seul le médecin qui fait preuve d'empathie et non la machine, qui en est dépourvue, est habilité à poser un diagnostic. L'information correcte du patient conforte la confiance du malade.

INTRODUCTION

La **déclaration de Montréal pour un développement responsable de l'intelligence artificielle** est une initiative lancée par l'Université de Montréal dans le but de mettre l'intelligence artificielle au service du bien-être de tous. Elle prône pour cela le respect de sept valeurs qu'elle présente comme fondamentales: le bien-être, l'autonomie, la justice, le respect de la vie privée, la connaissance, la démocratie et la responsabilité.

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET INTELLIGENCE HUMAINE

L'intelligence artificielle (IA) est l'imitation de l'intelligence humaine (1) par des machines dans lesquelles sont introduits des programmes informatiques complexes. L'intelligence humaine a été définie de plusieurs façons (2). Elle met en jeu plusieurs activités qui sont de trois ordres : l'**ordre de l'acquisition** (sensation, perception, conscience), l'**ordre de la conservation** (mémoire), l'**ordre intellectuel** (qui notamment organise le réel en pensée et en action par la conception de processus abstraits et logiques menant à la formulation de conclusions). L'intelligence artificielle joue un rôle important en Médecine en agissant au niveau de différentes phases du processus médical. D'abord dans l'analyse de données, analyse qui intervient comme facteur potentialisateur de la réflexion médicale dont elle accélère le développement. Elle intervient aussi au niveau de la prise de décision à partir de cette analyse des données.

L'objectif de l'IA est de produire des machines autonomes capables d'accomplir des tâches complexes en utilisant des processus réflexifs semblables à ceux des humains (3). L'expression Intelligence Artificielle a été utilisée pour la première fois en 1956 lors d'une conférence sur la modélisation de l'intelligence humaine organisée au Dartmouth College USA. Dans certaines situations, on considère qu'elle pourrait remplacer le Médecin. Ceci constitue un point de vue pessimiste dont nous verrons la faiblesse.

BRÈVE HISTOIRE DE LA MÉDECINE

La Médecine a connu au cours des millénaires depuis *Homo habilis* un processus évolutif continu de nature darwinienne. Darwin avait conçu l'évolution des espèces comme un processus additif de changements minimes amenant par étapes l'apparition de nouvelles espèces (4). Dans le cas de la Médecine, l'évolution n'est pas régie par la seule action des forces naturelles car les capacités créatives des Médecins y ont largement contribué. Il en résulte que l'imaginaire collectif attribua au Médecin un pouvoir sacerdotal justifié dans le passé par sa fonction au service des âmes et des corps. Ainsi, les prêtres de la religion pharaonique de l'Égypte ancienne et les moines chrétiens du Moyen Age pratiquaient une fonction duale. Selon que l'on soit Indien, Chinois ou Occidental, l'histoire et même la pratique contemporaine de la Médecine peuvent être différentes. Chez les premiers, la Médecine occidentale est enseignée dans des Facultés de Médecine de niveau comparable aux Facultés européennes et la pratique médicale occidentale est parallèle à celle de leur Médecine traditionnelle. Le propos de cet article est la Médecine occidentale.

La pratique médicale, dont la base est la relation médecin malade n'est pas considérée par le public comme une science mais plutôt comme un art. Ainsi, on attribue à Voltaire l'adage suivant « l'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit ». Pourtant dans le dictionnaire philosophique tome sixième de 1838 page 735, Voltaire écrit « mais est-il rien de plus estimable au monde qu'un médecin qui, ayant dans sa jeunesse étudié la nature, connu les ressorts du corps humain, les maux qui le tourmentent, les remèdes qui peuvent le soulager, exerce son art en s'en défiant, soigne également les pauvres et les riches ne reçoit d'honoraires qu'à regret, et emploie ces honoraires à secourir l'indigent ? Un tel homme n'est-il pas un peu supérieur au général des capucins ? »

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET ORDINATEURS

L'intelligence artificielle aide à comprendre que le diagnostic médical n'est pas une activité artistique. Alan Turing, l'inventeur de l'ordinateur, a démontré qu'il était possible d'y installer des programmes numériques utilisant des algorithmes qui sont actuellement basés sur l'informatique, la biotechnologie, les sciences cognitives dont l'acronyme est NBIC. L'algorithme est une suite finie d'opérations arrivant à un résultat. Un algorithme a servi dans la procédure établie dans le cadre du SPRINT TRIAL (5). L'étude SPRINT TRIAL de 2015 est un essai clinique portant sur le traitement de l'hypertension artérielle. Son but est de voir si la réduction de la pression sanguine systolique à 120 mm Hg présente un avantage sur le traitement classique qui réduit la pression systolique à 140 mm Hg. Il porte sur 9361 patients divisés en deux groupes de sujets qui reçoivent soit une dose classique de médicaments antihypertenseurs soit une dose plus élevée pour atteindre l'objectif de 120 mm Hg. La première phase de SPRINT trial a été terminée après 3,26 années parce que les résultats du groupe traité intensivement étaient significativement meilleurs que ceux du groupe traité classiquement (5). Le principe de la combinaison de trois agents avait été admise pour atteindre l'objectif de 120 mm Hg. Les pathologies suivantes : infarctus du myocarde, accident coronaire aigu, AVC, insuffisance cardiaque et mort de cause cardiovasculaire, étaient significativement plus réduites dans le cas du traitement intensif que dans le cas du traitement classique.

L'ordinateur réalise des tâches accomplies par les humains sur la base d'algorithme(s) introduit(s) au préalable. Les techniques informatiques simulent des activités cognitives telles : la compréhension du langage, la résolution de problèmes mathématiques et même de composition musicale et d'œuvres picturales. Selon Turing une machine peut penser quand un observateur extérieur ne peut reconnaître

qu'une réponse à sa question provient d'un humain ou d'une machine (6). La terminologie intelligence artificielle a réveillé certains mythes anciens de machines agressives pour l'humain. La loi de Moore qui est une loi purement empirique constate que le nombre de transistors double dans un ordinateur tous les 18 mois et que le prix de la machine reste constant. Dans ce processus la capacité de l'ordinateur suit une augmentation exponentielle et double avec la même cinétique. Sur la base de cette observation Ray Kurzweil a prédit que l'intelligence artificielle serait en mesure de dépasser l'intelligence humaine. Il a donné une projection proposant que cette situation se réaliserait vers les années 2050. En 1990 dans *The Age of intelligent Machines*, Ray Kurzweil prédisait que les nouvelles technologies de l'information amèneraient la fin de l'Union Soviétique par la perte du contrôle de l'information par le gouvernement. Depuis R.K. a émis plus de cent prédictions dont il a prétendu à quasi leur réalisation. Il jouit d'une influence considérable dans les milieux transhumanistes. On le dénomme « Pape du Transhumanisme ». Il a été engagé par Google en 2012. Il est un des promoteurs de l'hypothèse de La Singularité. La Singularité est une hypothèse prédisant un changement dramatique et irréversible de l'humanité quand l'IA sera super-humaine. En Physique, la singularité gravitationnelle est un point spécial de l'espace-temps dans le voisinage duquel les quantités décrivant le champ gravitationnel deviennent infinies. En Physique mathématique, une singularité est un point au-delà duquel les règles habituelles de l'Univers sont suspendues.

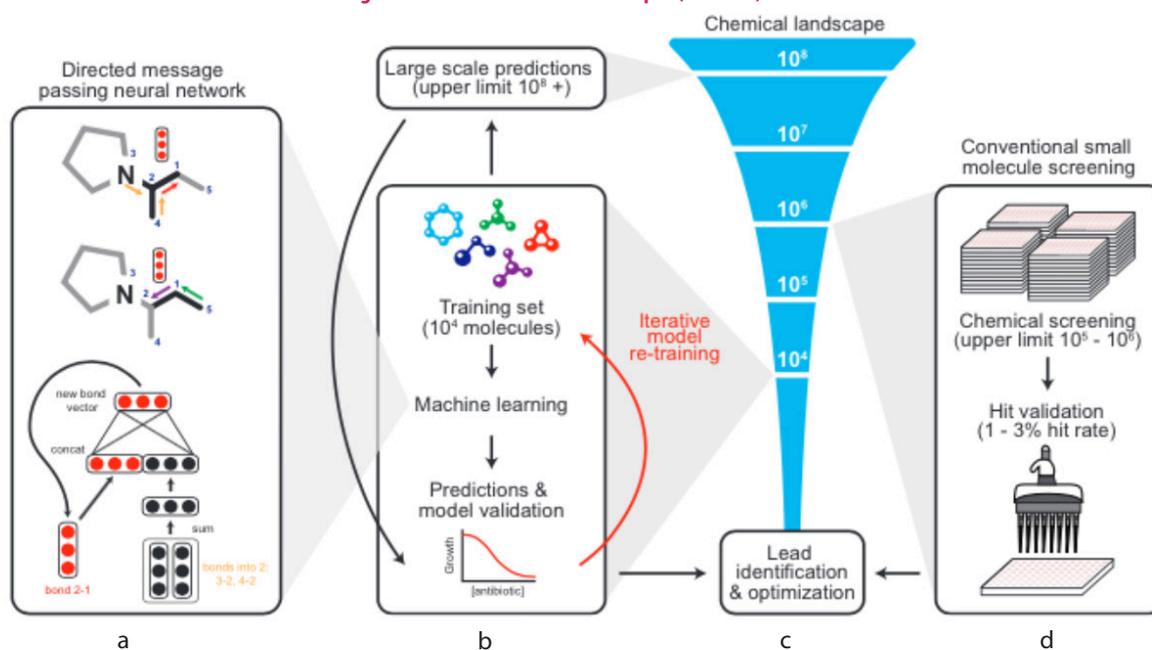
Selon Kurzweil, un véritable chaos résulterait de la singularité informatique de manière telle que l'espèce humaine serait en danger de survie. Cette vue n'est pas partagée par tous les spécialistes de l'informatique qui n'envisagent pas l'extrapolation d'une notion de Physique à la technologie des ordinateurs (6). De plus, il est possible d'échapper à la singularité informatique en refusant la soumission

aux machines par une prise de conscience de la relation homme-machine.

MÉDECINE ET ALGORITHMES

L'application de l'IA en médecine comprend deux branches principales: virtuelle et physique (7,8). Le composant virtuel est représenté par Machine Learning (également appelé *Deep Learning*) qui est alimenté par des algorithmes mathématiques qui améliorent leur apprentissage par l'expérience (9). La machine learning imite la structure et les méthodologies de fonctionnement d'un cerveau humain. Elle est alimentée par les big data qui sont une masse de données hétérogènes qu'elle peut traiter à un rythme bien au-delà des capacités humaines et dans lesquelles elle peut regrouper des données exploitables. La Figure 1 illustre l'utilisation de machine learning dans la recherche d'antibiotique. Les approches d'apprentissage automatique offrent la possibilité d'explorer rapidement et à peu de frais de vastes espaces chimiques in silico. *Stokes et al.* ont construit un modèle de réseau de neurones profond qui fonctionne en construisant une représentation moléculaire basée sur une propriété spécifique, dans leur recherche d'antibiotique, l'inhibition de la croissance d'E. coli, en utilisant une approche de passage de message dirigé. Ils ont d'abord formé un modèle de réseau neuronal en utilisant une collection de 2 335 molécules diverses (Figure 1 a). Ensuite, ils ont appliqué le modèle à plusieurs bibliothèques chimiques, comprenant > 107 millions de molécules, pour identifier les principaux composés potentiels ayant une activité contre E. coli (b). Après avoir classé les candidats selon le score prévu par le modèle (c), ils ont sélectionné une liste de candidats prometteurs (d). Ils ont ainsi découvert un antibiotique dénommé Halicine actif sur le bacille de la tuberculose, sur les Entérobactéries et sur l'*Acinetobacter baumannii* une bactérie résistante à tous les antibiotiques (10).

FIGURE 1. L'utilisation de machine learning dans la recherche d'antibiotique (modifié)



La deuxième forme d'application de l'IA en médecine comprend les objets physiques, les dispositifs médicaux et les robots de plus en plus sophistiqués participant à la prestation des soins (robots de soins). L'approche la plus prometteuse est peut-être l'utilisation de robots comme aides; par exemple, un robot compagnon pour la population vieillissante avec un déclin cognitif ou une mobilité limitée. Un autre domaine où l'IA pourrait être utile est la distribution guidée de médicaments aux organes cibles, tissus ou tumeurs par le développement de nano robots.

L'introduction de l'intelligence artificielle en Médecine a nécessité l'établissement d'algorithmes numérisant les connaissances scientifiques sur les maladies. Par exemple, Watson, le programme d'Intelligence artificielle d'IBM, qui pratique entre autres la reconnaissance des mots, des images, la compréhension du langage, et peut analyser les big data. Il facilite la pratique de la médecine de précision en analysant le génome des tumeurs cancéreuses et en proposant le traitement en fonction des caractéristiques du patient (11). Des algorithmes menant au diagnostic ou au traitement sont publiés dans des journaux médicaux de premier plan et sont validés par la FDA. Sans que les réseaux cérébraux n'en soient élucidés, il est donc vraisemblable que la réflexion médicale menant au diagnostic procède mentalement par algorithme comme c'est le cas dans un ordinateur dont la technologie s'enrichit par l'effet cumulatif des séquences d'utilisation. Il en résulte que ce qui est appelé 'art médical' peut s'apparenter à un processus mental algorithmique auquel s'ajoute l'empathie du médecin qui est sa capacité à ressentir les émotions du patient ce qui ne ressort pas du mode opératoire de l'ordinateur. La supériorité d'un processus mental dépend de la capacité mnésique mise en jeu. Le curriculum médical a créé des réseaux cérébraux qui ont renforcé cette capacité mnésique.

La pratique médicale n'est pas une activité purement répétitive, elle s'enrichit par accumulation d'informations collectées lors de l'acte médical et à l'occasion de confrontations collégiales. Elle se rapproche de la démarche scientifique et trouve sa modélisation dans les grands protocoles de recherche clinique qui portent non sur un malade individuel mais sur une population. Comme le sujet de cette recherche clinique est l'homme malade, le médecin ne peut le considérer comme un objet car il souhaite faire preuve d'empathie ce qui introduit un biais dans une démarche scientifique critique. L'analyse de cette démarche ne peut exclure ce biais qui est intrinsèque à la relation médecin malade et qui fait la grandeur éthique de l'acte médical. Cet acte combat l'ordre naturel en soignant les malades parce que la Médecine admet que la Nature est imparfaite et que la maladie ainsi que la souffrance morale ou physique sont inacceptables.

Ici le défi est que l'homme veut et peut surpasser la Nature. Il est possible que chez certains médecins la fascination consciente ou subconsciente pour ce défi prométhéen surpasse le désir de soulager la souffrance humaine qui devrait être constitutif dans la vocation médicale.

De nos jours, contrairement au passé, le malade peut tenter de comprendre son mal sans l'aide de son médecin car il peut trouver un avis sur Internet en cliquant très simplement « analyse de symptômes ». Ceci l'amène online à réaliser personnellement un diagnostic. Dans une conférence « Autodiagnostic et Internet » donnée le 23 mars 2017 au Collège Belgique, le Professeur Augustin Ferrant rapportait les résultats d'une enquête récente montrant que 58% des médecins ont rencontré des patients informés par le web. Dans 38 % des cas, la consultation fut moins efficace et le médecin fut mis au défi d'ignorance, détériorant de ce fait la relation médecin malade. De plus quand le diagnostic est posé, le malade a la possibilité de vérifier le traitement sur Internet. Ceci peut accentuer la méfiance à l'égard du médecin qui pourtant est le seul à même de rapporter correctement les symptômes caractérisant la souffrance du patient. La défiance des malades amène l'exigence d'examen ou de traitements inutiles selon les normes médicales mais qui correspondent à une analyse imparfaite établie par les patients. Ainsi dans certains pays les patients exigent de savoir si le diagnostic que le médecin propose est avalisé par le Système Watson. Ce type de comportement n'est pas spécifique aux malades car les sujets bien portants y ont également recours.

En 2016, un comité de chercheurs en médecine de Harvard a comparé l'efficacité du diagnostic des médecins à celle des machines (12). Au total, 243 spécialistes de médecine interne et 23 applications de diagnostic machine couramment utilisées ont été confrontés à 45 cas cliniques, correspondant à 26 pathologies courantes et à 19 plus inhabituelles. Dans chaque cas, les médecins et les machines étaient chargés d'établir un diagnostic à partir d'une liste de symptômes. Aucune autre information n'était fournie sur les patients et les médecins n'ont pas procédé à un examen clinique. Les résultats de cette expérience, rapportés dans le JAMA, indiquent que les médecins étaient plus performants que les logiciels de diagnostic disponible à ce jour. Ils montrent que 72% des médecins ont posé le bon diagnostic alors que ce ne fut le cas que pour 34% des applications notamment l'application web Dx human. De plus, il est apparu que les médecins se sont montrés particulièrement plus efficaces pour diagnostiquer les maladies graves et/ou rares. De même, 84% des praticiens ont fait figurer le bon diagnostic dans leurs trois premiers choix. Les logiciels, eux, ne l'avaient sélectionné dans leur top 3 que pour la moitié des patients. Les médecins ayant tout de même posé un mauvais choix dans 15% des

cas qui leur ont été présentés, il serait intéressant d'évaluer comment les machines pourraient réduire leurs erreurs de diagnostic. Il convient de signaler que dans la pratique courante, le médecin intègre des détails et une histoire du patient que les algorithmes ignorent, ce qui augmente la qualité du diagnostic médical. Ainsi, il ressort de cette étude que les médecins sont bien meilleurs que les machines informatiques dans la précision du diagnostic. Toutefois, l'imagerie médicale a été améliorée par l'apparition de l'imagerie numérique qui permet le paramétrage des images et leur traitement, augmentant de ce fait la masse des données à analyser. Ceci est assuré par des logiciels spécifiques qui permettent d'automatiser certaines tâches et d'assurer l'interprétation diagnostique. Ici, l'IA dépasse les possibilités techniques de la vision humaine (13).

L'acte médical ne se limite pas à un diagnostic et à la rédaction du libellé de la thérapeutique. Il est fondé sur l'empathie du médecin et sur un dialogue entre le médecin et son patient. Le schéma de l'étude SPRINT trial discuté plus haut paraît simple et aurait dû, semble-t-il, se dérouler avec un encadrement médical et infirmier réduit. Pourtant, les faits démontrent que dans le groupe traité pour atteindre une pression sanguine systolique d'au moins 120 mm Hg, la durée de l'intervention médicale et infirmière ainsi que celle de la contribution des patients a été beaucoup plus longue que dans le groupe classique, ce qui a augmenté le coût du traitement et le nombre de consultations hospitalières. L'affirmation fréquente que le médecin sera sous peu inutile ne résiste donc pas à l'analyse de grands essais cliniques récents.

Le malade fait appel au médecin en espérant retrouver l'énergie et la qualité de vie qui l'ont quitté brutalement ou progressivement. Il se soumet à une série d'investigations verbales ou physiques parce qu'il espère que le médecin découvrira la cause de son mal et le moyen de le guérir. Si l'état du patient s'est aggravé brusquement et qu'une hospitalisation en soins intensifs est indispensable, tant le patient s'il est encore conscient que son entourage se trouveront dans une situation sécurisée. Dans son ouvrage *Anthropologie de la Maladie*, Laplantine remarque que la maladie peut être considérée sous l'aspect du malade et sous l'aspect du médecin (14). Dans le premier cas, c'est la maladie subjectivement éprouvée, 'l'illness' des anglo-saxons qui consiste en la souffrance rapportée par le sujet. Dans l'autre cas, c'est la maladie scientifiquement observée et objectivée, la 'disease' des anglo-saxons, objet de la pratique biomédicale qui tend à ramener intégralement la première à la seconde en réduisant la personnalité du malade au profit de l'examen technique. Ainsi la parole du malade perd son importance et est même devenue hors champ (15). La douleur du malade est devenue un problème technique. Ceci mène à la perte de sa signification et

amène la revendication de son oblitération absolue par des moyens chimiques.

IA ET MÉDECINE D'AMÉLIORATION

L'Intelligence artificielle facilite l'exercice de la médecine d'amélioration (*enhancement medicine*) qui est une pratique médicale voulant étendre aux humains bien portants les technologies thérapeutiques destinées aux personnes malades afin de réaliser un humain augmenté c'est à dire doué de qualités encore inconnues consistant en de plus grandes capacités intellectuelles et physiques éventuellement transmissibles aux générations futures (*human enhancement*). Elle a été officialisée dans un Rapport USA du President's Council of Bioethics intitulé *Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness* (2003). Elle est louangée par d'aucuns mais contestée par d'autres, sa considération bioéthique n'est pas développée ici (16). En s'inspirant de Roland Barthes (*Mythologies* 1958) il apparaît que cette recherche de l'amélioration mène à un divorce entre le savoir scientifique et la mythologie. Ce qui se traduit par une divergence entre la représentation scientifique et la représentation collective. En effet, les attentes de la société sont irréalistes par rapport aux possibilités de la science. De plus, l'utilité des tentatives d'amélioration d'Homo sapiens pose un problème éthique d'envergure. Le médecin tente de le résoudre personnellement face à une divergence entre le savoir scientifique et les croyances mythologiques présentes dans la représentation collective. Au cours de leur histoire les hommes se sont trouvés en présence de bouleversements opérant uniquement à l'extérieur d'eux-mêmes. L'humanité améliorée rencontrera une innovation d'un type nouveau qui aura lieu à l'intérieur du corps, c'est à dire dans le cerveau, les muscles et les artères, et même dans l'ADN, amenant vraisemblablement des changements de comportement. Utilisant un langage d'économiste, les transformations pourront ou non être considérées comme des bien rivaux c'est à dire des biens dont la consommation par un agent diminue la disponibilité pour les autres agents. Si les améliorations deviennent le propre d'individualités privilégiées et ne sont pas accessibles à tous les humains, les normes sociales traditionnelles seront mises en danger. Dès lors, on assisterait à une transformation imprévisible de la société, forçant une adaptation des institutions religieuses et laïques. Pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, une transmutation pourrait avoir lieu suite au développement de l'intelligence artificielle. Cette éventualité mérite notre attention car la médecine sera aux avant-postes dans l'exécution de cette augmentation de l'humain qui est projetée par les grandes multinationales comme Google et Facebook dont l'objectif primaire est le profit financier et non le bien-être de la population

humaine. Ces grandes multinationales publient des algorithmes à usage médical et développent des technologies susceptibles d'amener les machines à un niveau d'intelligence supérieur au niveau humain. Elles assurent la constitution de banques de données qui permettent un diagnostic plus rapide et un pronostic mieux assuré. Les médecins doivent considérer les machines comme des dépendants et non comme des dominants.

LE MÉDECIN ET LES MACHINES

Dans cette section l'interaction du médecin et des machines sera envisagée dans le cadre de deux exemples d'imagerie médicale et dans celui d'un bref historique de la collecte des données de santé.

L'IMAGERIE MÉDICALE

Par l'analyse de la rétine, le logiciel IDx-DR, un dispositif d'intelligence artificielle, est capable de détecter la rétinopathie diabétique, complication du diabète au fond d'œil. Il établit un diagnostic sans aucune ingérence humaine. Le processus mis en jeu est l'analyse des clichés de la rétine du patient. Il est donc utilisable par des médecins autres que les spécialistes en ophtalmologie. Il a obtenu de la FDA le 11 avril 2018 une autorisation de mise sur le marché officielle aux États-Unis. Ceci constitue une première opération commerciale de l'IA dans le domaine de l'imagerie médicale. L'avantage pour le patient est que son mal est détecté par la machine avant que la vision humaine ne puisse le distinguer. Le patient est alors redirigé vers un Ophtalmologue qui prend en charge le suivi thérapeutique. Cette situation jusqu'à présent exceptionnelle illustre le gain de temps thérapeutique dû à l'IA. Toutefois, il existe des limites à cet usage. Les patients qui ont des antécédents de traitement au laser, de chirurgie ou d'injections dans l'œil ou qui présentent l'une des conditions suivantes ne doivent pas subir de dépistage de la rétinopathie diabétique avec IDx-DR: perte de vision persistante, vision trouble, floateurs, œdème maculaire préalablement diagnostiqué, sévère rétinopathie non proliférative, rétinopathie proliférative, rétinopathie radiologique ou occlusion veineuse rétinienne. IDx-DR ne doit pas être utilisé chez les patientes diabétiques enceintes; la rétinopathie diabétique peut évoluer très rapidement pendant la grossesse et IDx-DR n'est pas destiné à évaluer la rétinopathie diabétique à évolution rapide. IDx-DR est uniquement conçu pour détecter la rétinopathie diabétique, y compris l'œdème maculaire; il ne doit pas être utilisé pour détecter toute autre maladie ou affection. Les patients devront toujours subir un examen oculaire complet à l'âge de 40 ans et à 60 ans et également s'ils présentent des symptômes visuels (par exemple, une perte de vision persistante, une vision trouble ou des floateurs).

Le dépistage par mammographie est l'un des outils les plus largement déployés pour la détection précoce du cancer du sein et il a été démontré qu'il diminue la mortalité dans plusieurs essais cliniques randomisés. Cependant, le dépistage par la mammographie est imparfait avec 1 cancer sur 8 non diagnostiqué dans la communauté américaine. Environ 9% à 10% des 40 millions de femmes américaines qui subissent un dépistage systématique des seins chaque année sont rappelés pour une imagerie diagnostique supplémentaire et seulement 4% à 5% des femmes rappelées sont finalement diagnostiquées comme ayant un cancer du sein. Cette situation mène à des préjudices évitables, incluant de l'anxiété chez les patientes, des biopsies bénignes et une intervention ou un traitement inutile. Actuellement, les mammographies sont interprétées par les radiologues et reposent sur la perception visuelle humaine pour identifier les caractères pertinents, en laissant le résultat dépendre de l'interprétation humaine subjective. En 1998, un logiciel de détection a été développé pour la mammographie dans l'espoir d'améliorer la performance du radiologue. Cependant, la détection assistée par ordinateur n'a pas amélioré la précision de l'interprétation. Les avancées récentes du machine learning et l'augmentation de la puissance de calcul des machines ainsi que la digitalisation des données de mammographie (DM), ont renouvelé l'intérêt de rechercher si des modèles basés sur des caractéristiques d'imagerie quantitative ne pourraient égaler ou même surpasser l'interprétation humaine. Selon l'hypothèse d'un groupe de plus de 1100 radiologues appartenant à 126 équipes de 44 pays dont le programme a débuté en 2016 (17) de tels développements pourraient aider à améliorer la spécificité et les performances globales de la radiologie et à réduire le besoin de rechercher l'avis d'au moins deux radiologues pour le diagnostic. Les algorithmes pourraient atténuer le besoin du consensus de deux radiologues pour l'interprétation des clichés. Au cours de la dernière décennie, des associations scientifiques ont été popularisées comme des mécanismes très efficaces pour amener la communauté scientifique internationale à la solution de problèmes scientifiques complexes. Ainsi en est-il du *Dialogue on Reverse Engineering Assessment and Methods* (DREAM). Cette initiative a résolu plusieurs problèmes biomédicaux en établissant des calculs robustes et objectifs. Dans cet esprit, des algorithmes ont été conçus pour déterminer si les méthodes d'apprentissage automatique appliquées aux données de mammographie pourraient améliorer la précision du dépistage. Bien qu'aucun algorithme d'IA n'ait surpassé les radiologues, un ensemble d'algorithmes d'IA combinés à une évaluation radiologique dans un dépistage à lecteur unique a amélioré la précision globale du diagnostic. Cette étude souligne le potentiel des machines learning associées au médecin. Selon la stipulation

de l'organisation DREAM et des bailleurs de fonds, les algorithmes du programme sont librement accessibles à l'ensemble de la communauté des chercheurs pour leur utilisation et évaluation dans de futures études sur l'interprétation de la mammographie automatisée et semi-automatisée.

LA COLLECTE DES DONNÉES DE SANTÉ

L'École de Santé Publique de Harvard, a débuté en 1947 une étude épidémiologique sur les milliers d'habitants de la ville américaine de Framingham (Massachusetts) portant sur tension sanguine, cholestérol, comportement tel le tabagisme etc... Ces différents facteurs ont été mesurés régulièrement pour appréhender le risque cardio-vasculaire qui est encore la principale cause de mortalité au monde. Les données obtenues ont fait partie du patrimoine commun. Septante années plus tard Framingham et Harvard sont toujours présents mais nous entrons dans un nouveau monde dominé par des intérêts commerciaux soumis aux **GAFAM** (Google, Amazon, Facebook, Apple, Microsoft) qui se développent à une vitesse stupéfiante dans le domaine de la santé. Ces entreprises, en pointe dans l'intelligence artificielle, proposent tout d'abord des services de leur Cloud pour réaliser des plateformes de stockage des données de santé. Ce stockage constitue une base de matériaux de référence accessibles contre rémunération. Certains envisagent dans des essais cliniques de nouveau traitement en phase 3 d'utiliser des données de santé stockées sous forme numérisée pour remplacer les groupes témoins.

Ces bases de données, qui sont aussi utilisées par des sociétés du marché du bien-être, permettront une personnalisation des traitements rendue possible par toutes les informations détenues sur des personnes anonymes. Cette personnalisation est réalisée, dans le cadre de l'Intelligence artificielle, par des Machines learning qui sont alimentées par les big data dont le volume à propos des données de santé a décuplé de 2013 à ce jour (18).

L'introduction de l'IA dans la pratique médicale réduit le temps pris pour des tâches simples et répétitives ainsi que le coût des interventions médicales et du nursing. Le temps gagné permet d'améliorer la relation médecin-malade qui porte sur la responsabilité du Médecin et sur la confiance du malade. Le médecin peut voir le malade dans sa globalité se rappelant qu'il a une obligation de

moyens et qu'il doit s'assurer de la stricte application du Code de déontologie. L'information correcte du patient n'est pas seulement un prescrit légal car elle assure l'adhérence du patient au traitement et, confortant la confiance du malade, met en jeu les mécanismes renforçateurs de l'effet placebo. L'application des règles médicales traditionnelles assure la protection de la vie privée des patients et donne au Médecin une supériorité sur la fonction des machines. Le médecin, et non la machine, est habilité à porter un diagnostic. Il doit être en mesure de comprendre le pourquoi et le comment des décisions affichées par la machine et de les contourner s'il constate que les conclusions de la machine ne s'appliquent pas à la situation clinique de son patient. Le médecin doit éviter d'endosser une décision qui n'est pas la sienne ce qui le mènerait à découvrir après coup que la machine s'est trompée.

CONCLUSIONS

Les faits démontrent que sous sa branche virtuelle ou sa branche physique l'IA exerce une profonde influence sur la pratique médicale. Les développements les plus récents rapportés plus haut révèlent que l'utilisation de Machines learning équipées d'algorithmes appropriés améliorent la spécificité et la cinétique du diagnostic médical permettant la mise en route par le médecin traitant d'une thérapeutique ciblée au cas du patient. À ce propos les prophéties annonçant la disparition progressive du médecin suite à l'autodiagnostic médical sur internet s'avèrent être des leurres. Dans une enquête d'octobre 2019 menée auprès de 300 soignants et rapportée sur internet, il apparaît que 85% des patients ayant eux-mêmes réalisé le diagnostic de leur maladie au moyen de sites Internet se trompent. L'usage médical apprend la grande difficulté d'obtenir une évaluation objective des symptômes des patients que ne peuvent obtenir les patients eux même.

En conclusion, il convient de réaliser le fait que les programmes de diagnostic inscrits dans les machines learning et activés par l'introduction des symptômes proviennent de l'examen clinique effectué par un médecin. C'est l'utilisation experte des possibilités données par l'Intelligence artificielle qui, à ce jour, rend l'apport de cette dernière nécessaire à la pratique médicale.

RÉFÉRENCES

1. Estes D and Bartsch K. Theory of mind: A foundational component of human general intelligence. *Behav Brain Sci.* 2017; 40:e201.
2. Collecchia G. Human and artificial intelligence: comparison and clash of cultures. *Assist Inferm Ric.* 2018; 37:212-217.
3. Panch T, Szolovits P and Atun R. Artificial intelligence, machine learning and health systems. *J Glob Health.* 2018 ; 8:020303.
4. Godfraind T. *Hominisation et Transhumanisme.* Académie royale de Belgique, 2016, Bruxelles.
5. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, Wright JT, Jr., Reboussin DM, Johnson KC, Oparil S. SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertension.* 2016; 67:263-265.
6. Warwick K, Shah H. Passing the Turing Test Does Not Mean the End of Humanity. *Cognit Comput.* 2016; 8:409-419.
7. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism.* 2017; 69S:S36-S40.
8. Ganascia JG. AI in Medicine: Oracle, Instrument or Ersatz?. *Ann Dermatol Venereol.* 2019; 146:A12-A13.
9. Gubbi S, Hamet P, Tremblay J, Koch CA, Hannah-Shmouni F. Artificial Intelligence and Machine Learning in Endocrinology and Metabolism: The Dawn of a New Era. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:185.
10. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, *et al.* A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell.* 2020; 180:688-702 e613.
11. Luxton DD. Should Watson Be Consulted for a Second Opinion? *AMA J Ethics.* 2019; 21:E131-137.
12. Semigran HL, Levine DM, Nundy S and Mehrotra A. Comparison of Physician and Computer Diagnostic Accuracy. *JAMA Intern Med.* 2016; 176:1860-1861.
13. Giger ML. Machine Learning in Medical Imaging. *J Am Coll Radiol.* 2018 ; 15:512-520.
14. Laplantine F. *Anthropologie de la maladie : étude ethnologique des systèmes de représentations étiologiques et thérapeutiques dans la société occidentale contemporaine.* Payot, Paris, 1986.
15. Sicard D. La fin de la parole et la relégation du corps en médecine: ses conséquences sur la formation universitaire des médecins. *Bull et Mem de l'Académie royale de Médecine de Belgique.* 2008 ; 163:415-423.
16. Hofmann B. Limits to human enhancement: nature, disease, therapy or betterment? *BMC Med Ethics.* 2017; 18:56.
17. Schaffter T, Buist DSM, Lee CI, Nikulin Y, Ribli D, Guan Y, *et al.* Evaluation of Combined Artificial Intelligence and Radiologist Assessment to Interpret Screening Mammograms. *JAMA Netw Open.* 2020; 3:e200265.
18. Banks MA. Sizing up big data. *Nat Med.* 2020 ; 26:5-6.

CORRESPONDANCE

PR (ÉM.) THÉOPHILE GODFRAIND

Université Catholique de Louvain

Pôle de Pharmacologie et Thérapeutique (FATH),

Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC),

B-1200 Bruxelles

Onco-dermatologie et chirurgie dermatologique

Laetitia Famerée ⁽¹⁾, Isabelle Tromme ⁽¹⁾, Benoit Lengelé ⁽²⁾, Audrey Lentini ⁽²⁾, Marie Baeck ⁽¹⁾

Onco-dermatology and dermatologic surgery

We herein report on the "PEAU'se dermatologique" meeting held on October 7, 2019 at the *Cliniques universitaires Saint-Luc*, Brussels, and focused on melanoma and onco-dermatologic surgery. Professor Isabelle Tromme, dermatologist, and Professor Benoit Lengelé, plastic surgeon, who are both members of the Melanoma Clinic at the *Cliniques universitaires Saint-Luc*, presented several clinical cases, illustrating the multidisciplinary management of this melanocytic tumor.

KEY WORDS

Melanoma, dermoscopy, onco-dermatologic surgery

Affiliations

Cliniques universitaires Saint-Luc,
avenue Hippocrate 10,
B-1200 Bruxelles

1. Service de dermatologie
2. Service de chirurgie plastique et reconstructrice

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 7 octobre 2019 consacrée au mélanome et à la chirurgie en onco-dermatologie. Le Professeur Isabelle Tromme, dermatologue et le Professeur Benoit Lengelé, chirurgien plasticien, tous deux appartenant à la Clinique du mélanome au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc nous ont présenté plusieurs cas cliniques, illustrant la prise en charge multidisciplinaire de cette tumeur mélanocytaire.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'incidence du mélanome et des tumeurs cutanées en général est en constante croissance.
- La dermoscopie représente actuellement un outil majeur pour le dépistage précoce de ces tumeurs malignes.
- Le traitement du mélanome et de la plupart des carcinomes repose sur une prise en charge chirurgicale respectant les dernières recommandations et nécessitant une équipe expérimentée.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article fait le point sur l'apport de la connaissance des critères dermoscopiques dans le diagnostic des formes cliniques plus complexes de mélanome (nodulaire et achromique).
- Il rappelle les règles de prise en charge chirurgicale dans le cadre du mélanome mais aussi des autres tumeurs malignes de la face.
- Finalement, il insiste sur la prise en charge multidisciplinaire des différents acteurs dans le mélanome et les tumeurs cutanées.

What is already known about this topic?

- The incidence of melanoma and other skin tumors is constantly increasing.
- Dermoscopy currently represents a major tool for the early detection of this malignant tumor.
- The treatment is based on surgery, which has to be performed by an experienced team and in accordance with the latest recommendations.

What does this article bring up for us?

- This article reviews the added value of knowing the dermoscopic criteria in the diagnosis of more complex clinical forms of melanoma (nodular and achromic).
- It summarizes the rules of surgical management in the context of melanoma, as well as other facial malignant tumors.
- Finally, it insists on the multidisciplinary management of melanomas and skin tumors.

Dermoscopie du mélanome

Isabelle Tromme

PIÈGES DIAGNOSTIQUES : QUELQUES PISTES POUR LES ÉVITER

NODULES PIGMENTÉS ET LÉSIONS ROSÉES : QUAND PENSER AU MÉLANOME ?

Nodules pigmentés

Le mélanome nodulaire est une lésion agressive. Sa suspicion doit donc mener à une excision rapide et complète. Il reste cependant parfois difficile à diagnostiquer. Pour cela plusieurs critères dermoscopiques peuvent nous aider à les différencier des lésions bénignes. Plusieurs articles récents ont été publiés dans le *British Journal of Dermatology* et le *Journal of the American Medical Association of Dermatology* concernant les critères dermoscopiques du mélanome nodulaire (1-4). Ces critères comprennent : la « Blue-Black rule » (association de pigment bleu et noir), les vaisseaux irréguliers, la coloration rouge laiteuse, les signes de SSM (*Superficial Spreading Melanoma*) en périphérie (réseau, stries, globules et points noirs). Cependant la prudence s'impose car 6% des mélanomes nodulaires sont symétriques, la présence d'amas de kératine (habituellement suggestifs des tumeurs kératinisantes) n'exclut pas le mélanome et le mélanome nodulaire verruqueux représente un piège car il ne possède pas de critère dermoscopique spécifique.

Un autre article récent valorise la règle du « si vous doutez, vous enlevez » concernant la prise en charge des lésions nodulaires (5). Cela signifie que si vous ne retrouvez pas de signe dermoscopique évocateur d'une lésion bénigne lors de l'examen clinique et dermoscopique d'une lésion nodulaire, il est recommandé de pratiquer une exérèse de la lésion. En effet, cette attitude semble adéquate d'après cette étude avec un NNT (*Number Needed to Treat*) de 1/3,9, ce qui signifie qu'il faut ôter environ quatre lésions pour retrouver une lésion maligne. Il est donc important de connaître les critères dermoscopiques des lésions bénignes.

Voici quelques exemples en images

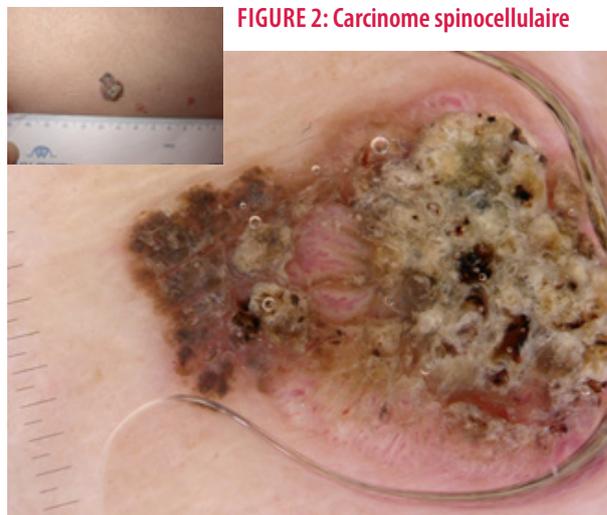
- Il s'agit d'un homme de 61 ans, présentant une lésion nodulaire évoluant depuis plusieurs mois au niveau du vertex. L'examen dermoscopique met en évidence une association de vaisseaux horizontaux et arborescents dit en « troncs d'arbres » ou en « arbres », ainsi que la présence de nids ovoïdes. Ces critères permettent de poser le diagnostic de carcinome basocellulaire de type nodulaire (Figure 1).

FIGURE 1. Carcinome basocellulaire



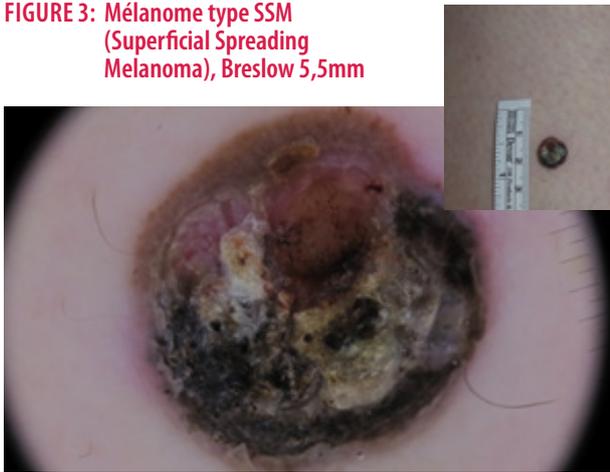
- Voici une autre lésion nodulaire en croissance sur la jambe d'un homme de 64 ans. En dermoscopie, on observe des vaisseaux en « épingle à cheveux » entourés d'un halo clair. L'amas de kératine central est évocateur d'une tumeur kératinisante et il s'agit en effet d'un carcinome spinocellulaire ou épidermoïde (Figure 2).

FIGURE 2: Carcinome spinocellulaire



- Cette femme de 42 ans, a vu apparaître rapidement ce nodule noir au niveau de sa cuisse. Il s'agit dans ce cas d'un mélanome nodulaire. Il est parfois nécessaire de positionner le dermoscope de biais par rapport à la lésion ou d'ajouter du gel pour pouvoir voir les structures planes à la base de la lésion nodulaire. Plusieurs autres critères dermoscopiques sont également présents comme les globules agrégés, ainsi que de la « blue-black rule » (association de bleu et de noir) et les zones rouges lactées. L'amas de kératine n'exclut pas le diagnostic de mélanome (Figure 3).

FIGURE 3: Mélanome type SSM (Superficial Spreading Melanoma), Breslow 5,5mm



- Voici le cas d'un homme de 54 ans, avec cette lésion brunâtre apparue depuis quelques mois au niveau de sa fesse. La présence de vaisseaux en épingle à cheveux, de pseudokystes ou globes cornés (kératine non oxydée, apparaît sous forme de points blancs/jaunes) et de pseudo-comédons (kératine oxydée, apparaît sous forme de points bruns/noirs) permet de poser le diagnostic de kératose séborrhéique. Cette lésion bénigne fréquente est quelquefois difficile à différencier du mélanome nodulaire (Figure 4).

FIGURE 4: Kératose séborrhéique

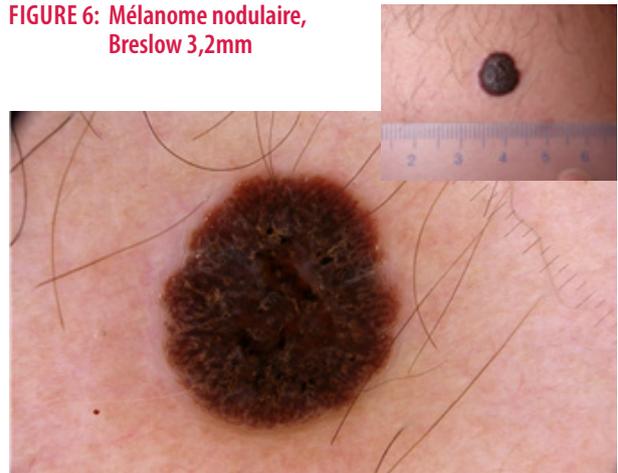


- Cette femme de 40 ans consulte pour une lésion nodulaire de la fesse qui a changé de couleur. Des lacunes vasculaires de couleur rouge bleuté, bien séparées les unes des autres se distinguent nettement en dermoscopie. Il s'agit d'un angiome bénin thrombosé tout à fait typique, une exérèse n'est donc pas nécessaire (Figure 5).
- Voici le cas d'un homme de 45 ans, avec un antécédent de mélanome, qui voit cette lésion apparaître et grandir rapidement au niveau du thorax alors qu'il est en déplacement à l'étranger. En dermoscopie, on constate une absence de critère de malignité mais l'histoire clinique reste suspecte. Il est donc très important de remettre la dermoscopie dans son contexte clinique. Il s'agissait d'un mélanome nodulaire, avec un indice de Breslow de 3,2 mm (Figure 6).

FIGURE 5: Angiome thrombosé



FIGURE 6: Mélanome nodulaire, Breslow 3,2mm



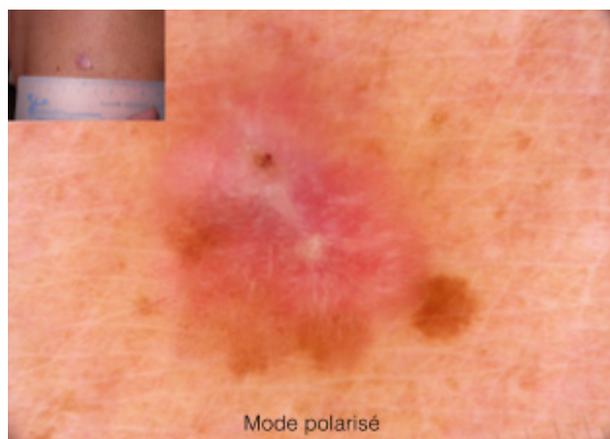
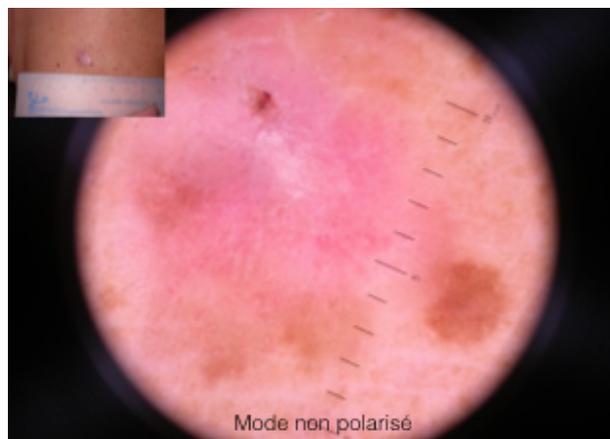
Lésions rosées

Les lésions rosées restent un challenge diagnostic pour tous, même pour des dermatologues plus expérimentés dans le domaine de la dermoscopie. Un article récent publié dans le *Journal of the American Academy of Dermatology*, émet 51 diagnostics possibles pour les lésions rosées (6). Sans l'aide de la dermoscopie on obtient un diagnostic correct dans 26,4 % des cas et ce taux passe à 33% avec l'aide de celle-ci. Pour les experts, on passe de 40,2% à 51,3% de bon diagnostic posé. À la question « Dois-je laisser en place ou dois-je exciser ? » la dermoscopie n'est également pas d'une grande aide même si les pourcentages sont moins inquiétants (78,1% sans dermoscopie à 82,5% avec dermoscopie).

Quelle dermoscopie utiliser pour les lésions rosées ? Il existe 2 modes en dermoscopie : le mode polarisé et le mode non polarisé. Avec le mode non polarisé, il est possible, si l'on n'appuie pas trop sur la peau de visualiser les vaisseaux. Mais l'idéal est d'avoir un dermoscope polarisé qui permet un examen sans appui et donc une meilleure vision des vaisseaux. En outre, le mode polarisé permet de mettre en évidence des structures blanches perpendiculaires (résultant d'un phénomène optique) appelées « chrysalides ». Les chrysalides ne sont visibles qu'avec un dermoscope polarisé et elles orientent

vers un diagnostic de lésion maligne (mais pas uniquement vers le mélanome). Dans le cas illustré ci-dessous, l'examen dermoscopique met également en évidence des résidus pigmentaires, des vaisseaux irréguliers et une continuité entre des structures roses lactées et du pigment, ce qui ne peut correspondre qu'au mélanome (Figure 7).

FIGURE 7: Mélanome SSM, Breslow 0,3MM



Plusieurs publications un peu moins récentes au sujet du mélanome achromique et de ses critères, sont également disponibles (7-9).

Les critères dermoscopiques du mélanome achromique comprennent :

- l'association de vaisseaux en points (retrouvés dans les mélanomes fins et les naevus de Spitz) et linéaires ; les vaisseaux irréguliers (mélanomes épais) et prédominants en périphérie (mélanomes nodulaires) ;
- les résidus pigmentaires, quand ils sont présents ;
- les chrysalides (présentes surtout dans les mélanomes invasifs mais aussi dans les carcinomes basocellulaires et les naevus de Spitz) ;
- les zones rouges laiteuses.

Voici quelques exemples en images de mélanomes achromiques

- Dans ce cas, la présence unique de vaisseaux en points ne permet pas de différencier la lésion d'un naevus de Spitz atypique ou d'un mélanome spitzoïde et ce, parfois même après analyse histologique (Figure 8).

FIGURE 8: Naevus de Spitz atypique vs mélanome Spitzoïde, Breslow 0,7mm



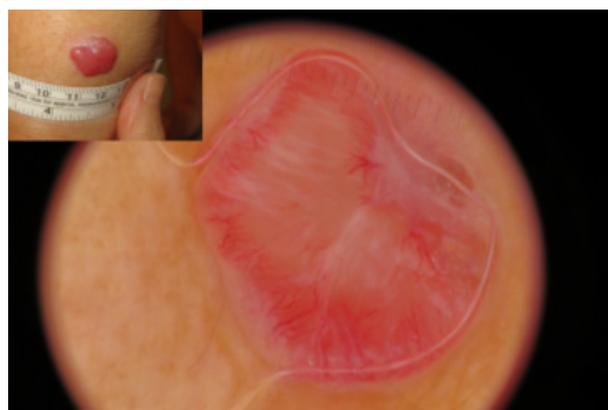
- Le diagnostic de mélanome peut ici être posé par la présence de vaisseaux irréguliers, ainsi que d'une continuité entre une coloration rouge lactée et des résidus pigmentaires asymétriques (Figure 9).

FIGURE 9: Mélanome SSM, Breslow 2,1mm



- La présence de vaisseaux linéaires périphériques est également décrite dans les mélanomes nodulaires (Figure 10).

FIGURE 10: Mélanome nodulaire, Breslow 10mm



OÙ ET QUAND BIOPSIER ?

De façon générale, il n'est pas recommandé de biopsier une lésion mélanocytaire suspecte. Il est le plus souvent préférable de réaliser une exérèse complète d'emblée. Cependant, certaines situations ne permettent pas cette exérèse comme dans le cas de lésions très étendues. D'autres cas très particuliers, comme le développement de **mélanome sur naevus** rendent la biopsie nécessaire afin de cibler la zone suspecte pour l'analyse histologique.

- Voici le cas d'un homme de 38 ans présentant un syndrome des naevus atypiques et suivi par dermoscopie digitalisée. Lors d'un examen de contrôle, l'apparition d'un point bleuté au sein d'une lésion mélanocytaire existante est mise en évidence. Il est ici indiqué de réaliser une biopsie et non une excision d'emblée, car si la coupe histologique passe en dehors de la zone maligne (Figure 11 : lignes violettes), le diagnostic de mélanome sera manqué à l'histologie. Il s'agit en effet d'un mélanome de type SSM, avec un indice de Breslow de 0,58 mm développé sur naevus et tout débutant. La bonne attitude est donc de réaliser un punch biopsie sur la zone suspecte de la lésion et puis d'ôter dans le même temps l'ensemble de la celle-ci. En effet dans ce cas, tout le reste de la lésion est un naevus bénin (Figure 12).

FIGURE 11: Mélanome SSM, Breslow 0,58mm

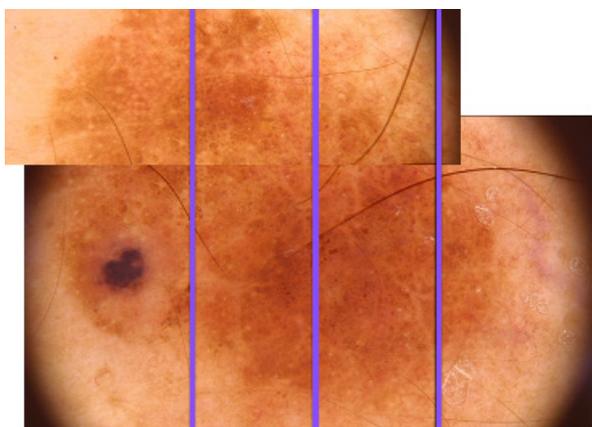


FIGURE 12: Mélanome acral lentigineux in situ



Le **mélanome de Dubreuilh** ou **lentigo malin** et le **mélanome acral lentigineux** ont en commun leur extension lentigineuse mais aussi la tendance aux faux négatifs en histologie (le diagnostic histologique est alors celui de naevus jonctionnel ou hyperplasie lentigineuse atypique). Même un excellent anatomopathologiste peut manquer le diagnostic sur des biopsies de petite taille. La dermoscopie est donc parfois plus fiable que l'histologie. Une exérèse complète de la lésion est à recommander car si la biopsie est réalisée au mauvais endroit, elle peut sous-estimer le diagnostic. Une autre difficulté est son extension infra-clinique, ce qui rend également difficile la délimitation des marges nécessaires lors de l'exérèse.

- Il s'agit d'une Femme de 79 ans, opérée il y a plusieurs années d'un mélanome acral lentigineux de la main. Lors d'une consultation de suivi une résurgence pigmentaire est mise en évidence. La biopsie réalisée est en faveur d'un naevus jonctionnel. Cependant, on observe en dermoscopie un pattern parallèle des crêtes évident et caractéristique d'une lésion maligne dans cette localisation. Ce cas illustre le fait que la dermoscopie est parfois plus sensible que l'histologie. Il ne faut donc pas, dans ce cas-ci, faire confiance à la biopsie mais bien à la dermoscopie car il s'agit en effet d'une récurrence de mélanome. L'idéal, devant ce type de lésion est de réaliser plusieurs biopsies dès le départ ou même de l'exciser complètement d'emblée si cela est réalisable (Figure 12).

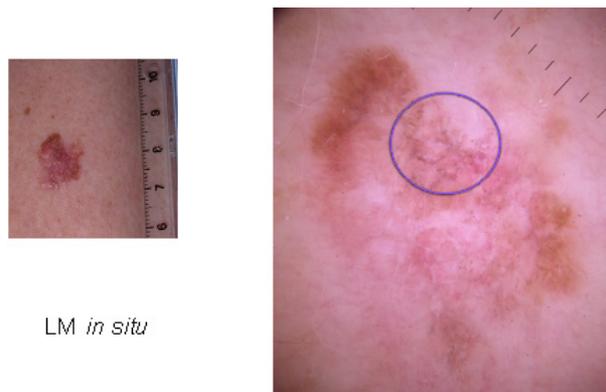
Le **lentigo malin extra-facial** est mal connu. Cette lésion dont on ne parlait pas il y a dix ans a une incidence croissante. Elle est observée principalement chez des personnes âgées, en zones photo-exposées en dehors du visage (cou, dos des mains, avant-bras et décolleté). Il est fréquent de retrouver des faux négatifs à l'histologie. Les critères dermoscopiques les plus spécifiques et les plus fréquents sont les lignes angulaires et le poivrage diffus. Les lignes angulaires sont spécifiques du lentigo malin extra-facial. Cette lésion est d'évolution lente, raison pour laquelle on peut se permettre de la suivre.

- Voici le cas d'un lentigo malin, caractérisé par sa lente évolution, ici encore « *in situ* » après 5 mois. La dermoscopie met en évidence des lignes angulaires brunes assez peu visibles sur la première image mais plus évidentes (Figure 13) sur la deuxième image.
- Un autre cas de lentigo malin est reconnaissable en dermoscopie par des petits points (poivrage ou peppering) qui, lorsqu'ils sont disposés de manière linéaire sont également caractéristiques de cette lésion (Figure 14). En dermatologie comme en médecine en générale, « on trouve ce que l'on cherche ».

FIGURE 13: Lentigo malin in situ



FIGURE 14: Lentigo malin in situ



Chirurgie oncologique reconstructive des cancers cutanés de la face; "faire face"

Benoit Lengelé

Nous présentons ici la prise en charge chirurgicale du mélanome, et principalement du mélanome de Dubreuilh, qui représente un réel challenge chirurgical en reconstruction oncologique de la face. Grâce à l'institut Roi Albert II, et à nos équipes multidisciplinaires, nous essayons de nous battre pour ces patients afin de leur fournir les meilleurs traitements possibles dans un souci d'excellence sur le plan humain et sur la qualité des soins que nous leurs prodiguons.

Les principes généraux de la chirurgie réparatrice oncologique sont décrits ci-dessous.

- **Pas de chirurgie sans biopsie.** Certaines lésions de petite taille peuvent être retirées par exérèse-biopsie sans conséquence sur le suivi ou un éventuel traitement adjuvant. Cependant, face à une lésion suspecte, une biopsie est nécessaire afin de confirmer sa malignité et de connaître la nature de celle-ci. En fonction de la nature de cette tumeur, une exérèse avec des marges « de sécurité » adaptées pourra être réalisée, ainsi qu'un bilan pré-opératoire. Dans le cadre du mélanome, une exérèse complète de la lésion est réalisée d'emblée quand cela est possible (avec des marges minimales de 1-2mm), puisqu'une reprise est toujours nécessaire. Lorsqu'une exérèse n'est pas réalisable d'emblée, comme dans le cadre de lésions mélanocytaires étendues, une ou plusieurs biopsies sont réalisées.
- **Pas de chirurgie sans bilan.** Un examen clinique complet est réalisé et les examens

complémentaires sont discutés en fonction de la nature exacte de la lésion et de sa localisation. Pour les mélanomes ayant un indice de Breslow supérieur à 0,8 mm, la recherche du ganglion sentinelle est systématiquement réalisée (AJCC 8^{ème} édition) (10). Dans certains cas, si des adénopathies suspectes sont révélées au CT scan, cela peut mener à la réalisation d'un curage chirurgical de la zone drainée plutôt qu'une simple recherche du ganglion sentinelle.

- **Pas de chirurgie reconstructrice sans contrôle des marges.** C'est ici que réside toute la difficulté de l'onco-dermatologie. Pour des exérèses de carcinomes où les marges sont difficilement identifiables, un « examen extemporané » peut être réalisé pendant l'intervention chirurgicale et ainsi permettre une reconstruction dans le même temps opératoire. Mais cela ne s'applique pas aux mélanomes, car cette analyse a été prouvée comme non fiable. Heureusement, la chirurgie d'exérèse carcinologique du mélanome est aujourd'hui bien définie, emportant latéralement les marges de 0,5, 1 ou 2cm en fonction du stade et de l'indice de Breslow, et réalisant en profondeur une exérèse en bloc jusqu'au fascia profond.

En revanche, le mélanome de Dubreuilh est réputé pour une dissémination large tout en restant superficielle, des techniques de chirurgie micrographiques comme la technique de la « collerette » sont alors utilisées pour déterminer les marges latérales. Ces techniques permettent

de s'assurer de la taille réelle de la future perte de substance à reconstruire et ainsi de pouvoir offrir la meilleure option de reconstruction pour ces lésions qui sont souvent mal situées au niveau de la face. L'inconvénient est que cela nécessite deux temps opératoires.

- **Pas de chirurgie sans COM** (= Concertation Oncologique Multidisciplinaire). Il s'agit d'une réunion en comité qui comprend au minimum, un dermatologue référent, un chirurgien plasticien référent, un anatomo-pathologiste et un médecin oncologue. Ces réunions permettent de prendre une décision thérapeutique à chaque étape du diagnostic, du traitement et du suivi du patient. Par exemple, un contrôle de la radicalité oncologique du geste (R0) sera vérifié systématiquement et des mesures adéquates seront prises en conséquence. Il s'agit d'un passage indispensable pour une prise en charge de qualité.

MODALITÉS CHIRURGICALES

MÉLANOME ET GANGLION SENTINELLE

Après mesure de l'indice de Breslow et stadification tumorale sur base de l'analyse histologique de l'exérèse-biopsie, il est décidé de réaliser une recoupe de la cicatrice avec des marges allant de 0,5 à 2 cm associée ou non à la recherche du ganglion sentinelle. Celui-ci est discuté à partir de mélanome T1a (>0,8 mm avec ou sans ulcération et ≤0,8mm AVEC ulcération) associé à d'autres facteurs péjoratifs histologiques et cliniques et conseillé pour les mélanomes ≥ T1b (selon la classification TNM, AJCC 8^{ème} édition). En fonction de la localisation de la lésion, plusieurs possibilités de reconstruction sont envisagées. Sur le corps, la fermeture primaire est le plus souvent réalisable. S'il s'avère que cela est impossible, ou que cette fermeture crée une fermeture sous tension ou réduit la fonction, par exemple si située en zone de flexion ou de rotation (épaule, coude, genou...), alors une reconstruction par greffe de peau ou lambeau est réalisée.

En parallèle, le ou les ganglions sentinelles sont donc recherchés. Typiquement au niveau des aires ganglionnaires cervicales, axillaires ou inguinales. Le ganglion recherché est repéré à l'aide de la sonde Geiger et une incision en regard est réalisée. Ce complément chirurgical est réalisé à titre pronostic et donne lieu à peu de complications. Un article récent du *Journal of the Academy of dermatology* reprend de manière plus complète les dernières guidelines de prise en charge du mélanome cutané (11).

TECHNIQUE DE LA COLLERETTE ET MÉLANOME DE DUBREUILH

Le mélanome de Dubreuilh représente une prise en charge complexe en lien avec son caractère mal délimité, ce qui rend difficile l'obtention de marges saines. L'examen extemporané n'est pas possible car non fiable dans le cadre des lésions mélanocytaires. Pour pallier cela, **la technique de la collerette** est utilisée (12). Il s'agit d'une chirurgie en deux temps. Lors du premier temps, cette « collerette » est dessinée à distance de la lésion et est excisée sur une largeur d'environ 1 à 2 mm, réalisant ainsi tout le pourtour de la lésion. La collerette est ensuite délimitée en divers quadrants horaires, marquée et orientée puis envoyée en anatomopathologie. La plaie quant à elle, est simplement refermée et le deuxième temps opératoire est programmé dès que l'analyse complète de la collerette est réalisée, c'est-à-dire environ 2 à 3 semaines plus tard. Si l'analyse de cette collerette met en évidence la présence de foyers tumoraux résiduels, une reprise chirurgicale orientée est réalisée pour permettre l'obtention d'une exérèse complète (13). Cette technique offre une optimisation oncologique et esthétique.

- La lésion est d'abord délimitée. Les marges et cadrans de la collerette sont discutés en concertation multidisciplinaire oncologique, montrant après analyse histologique deux quadrants positifs dans ce cas. Il est donc nécessaire d'élargir l'exérèse dans un second temps (Figure 1).

FIGURE 1.



*Collerette - chirurgie en 2 temps
Optimisation oncologique & esthétique*

MODALITÉS DE RECONSTRUCTION

La meilleure option de reconstruction chirurgicale sera décidée sur base de la taille, de la localisation et de la faisabilité du geste. Pour cela, une échelle de reconstruction dont chaque échelon sera gravi en fonction de l'invasivité nécessaire du geste, permet de suivre un modus operandi qui devra être discuté au cas par cas afin d'offrir une reconstruction esthétique, fonctionnelle et carcinologique. Cette échelle comprend, par échelon :

- **Fermeture primaire.** Dès que possible, la fermeture primaire sera envisagée en onco-dermatologie.
- **Cicatrisation dirigée.** Cette technique est utile pour des pertes de substances plutôt grandes, situées en zone concave du visage et elle offre de bons résultats cosmétiques si elle est correctement utilisée. Afin de favoriser ces résultats, un suivi rigoureux et une bonne compliance de la part du patient sera nécessaire.
- **Grefe de peau.** La greffe est utilisée lors de vastes pertes de substance sur le corps ou certaines zones du visage.
- **Lambeau local.** Aussi appelé plastie, cette technique utilise la laxité de la peau adjacente et modifie les mouvements de celle-ci. Une exérèse en marges saines devra donc être vérifiée avant tout lambeau car la surveillance sera plus difficile à réaliser par la suite.
- **Lambeau régional** ou pédiculé.
- **Lambeau libre** ou « à distance », qui nécessite une étape par microchirurgie.

Plusieurs exemples concrets sont ici présentés en images

FERMETURE PRIMAIRE

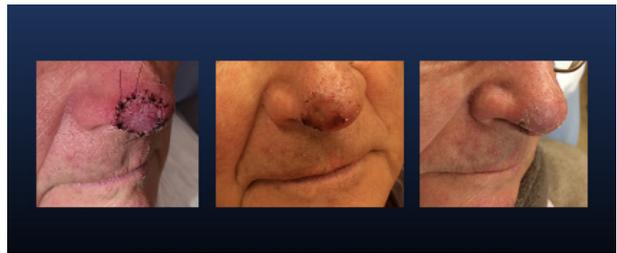
La fermeture primaire est la première technique à privilégier en onco-dermatologie quand celle-ci est réalisable. En effet, elle permet un geste propre et ne modifie pas de manière trop importante les rapports anatomiques et tissulaires, ce qui permet un suivi par surveillance clinique plus aisé par la suite.

GREFFE DE PEAU

La greffe de peau est utile lors de vastes pertes de substances. Si elle est bien réalisée, elle offre de nombreuses possibilités et un bon résultat esthétique. Il est indispensable de disposer d'une analyse histologique avant de choisir la modalité de reconstruction. En effet, en fonction de la nature de la tumeur, il est parfois nécessaire d'ôter le cartilage pour obtenir les marges en profondeur alors que, dans le cas de tumeurs peu agressives, il est possible de passer au-dessus du cartilage pour garder le périchondre et greffer.

- Il s'agit d'une exérèse d'un CBC de la pointe du nez suivie par la mise en place d'un bourdonnet ôté à cinq jours avec déjà une bonne intégration de la greffe et un très beau résultat un mois plus tard. Ceci est surtout vrai chez les sujets âgés. Il s'agit d'une **greffe de peau sous-unitaire** avec une zone donneuse en supra-claviculaire qui permet une optimisation esthétique (Figure 2).

FIGURE 2.



*Grefe de peau sous-unitaire, site donneur supraclaviculaire
Optimisation esthétique*

Une situation plus complexe se présente lorsque la lésion se situe sur le bord libre de la narine. Un prélèvement de **greffon chondro-cutané** au niveau de la racine antérieure de l'hélix peut être utilisé pour ce type de reconstruction limitée.

Dans les situations où la lésion se trouve à cheval sur deux unités esthétique, c'est-à-dire que la peau y est nettement différente, il est nécessaire de décomposer la perte de substance obtenue et de faire des greffes de peau sous-unitaires.

- Il s'agit ici d'une chirurgie en un temps avec une **greffe de peau sous-unitaire dissociée**. La lésion s'étendant sur plusieurs sous-unités esthétiques, il est impossible de rendre un résultat cosmétique correct en une seule greffe. La jonction entre les deux greffes correspond exactement à la jonction entre les deux sous unités esthétiques. De plus, chaque greffe est prélevée à un endroit différent et a donc une épaisseur différente, ici en sous auriculaire pour la zone plus fine et dans le golfe temporal pour la zone plus épaisse. Une fermeture primaire est réalisée sur les deux zones donneuses (Figure 3).

FIGURE 3.



*Chirurgie en un temps - greffe de peau sous-unitaire dissociée
Optimisation oncologique & esthétique*

- Voici une autre zone topographique se subdivisant en plusieurs sous-unités esthétique : la paupière. Il s'agit d'un mélanome excisé, avec une nécessité de recoupe d'un centimètre. La recherche du ganglion sentinelle au niveau de la région parotidienne et sous-digastrique se fait

avec l'aide d'une sonde électromyographique pour éviter de léser les branches du nerf facial dans son trajet. La réalisation d'une exérèse large est suivie d'une reconstruction en sous unité esthétique. La peau étant fine devant le muscle orbiculaire et épaisse au niveau du massif malaire, il est important d'utiliser des peaux d'épaisseurs et de structures différentes. L'excédent de peau de la paupière supérieure est utilisé pour reconstruire la zone de peau fine et la zone glabre pré-auriculaire pour reconstruire la peau plus épaisse du massif zygomatique. Un bourdonnet est ensuite mis en place et les deux paupières sont suturées entre elles de manière temporaire pour éviter l'ectropion cicatriciel. Il s'agit d'une tarsorrhaphie (Figure 4).

FIGURE 4.



*Grefe de peau dissociée
Optimalisation esthétique*

LAMBEAU LOCAL/PLASTIE

Lorsque la lésion est proche d'un organe ou juste pour raison esthétique, une greffe de peau risque, en se rétractant naturellement dans le temps, d'en compromettre la fonction et le résultat. Il existe alors plusieurs types de lambeaux locaux réalisables dans diverses régions du visage (lèvre, paupière, front, joue).

- Ici, une exérèse d'un carcinome basocellulaire (CBC) de la lèvre supérieure avec réalisation d'un **lambeau d'avancement**. Une incision verticale au niveau du sillon naso-génien est combinée à une incision sur le vermillon. Les cicatrices sont invisibles si elles sont bien placées sur la zone de transition entre les différentes sous unités esthétiques. Il s'agit d'un lambeau à pédicule sous dermique (au hasard), c'est-à-dire qu'il n'y a pas de vaisseau inclus dans ce lambeau (Figure 5).
- Au niveau du front, il est également possible de réaliser un **double lambeau d'avancement** aussi appelé **plastie « en H »**, qui permet d'intégrer les cicatrices dans les rides naturelles du front (Figure 6).

FIGURE 5.



*Lambeau d'avancement
Lambeau à pédicule sous-dermique (au hasard)*

FIGURE 6.



Double lambeau d'avancement en H

LAMBEAU RÉGIONAL/PÉDICULÉ

Ces techniques ont révolutionné la médecine et ont rendu possible certaines situations qui autrefois étaient dépassées.

- Voici une patiente avec un CBC du nez nécessitant l'exérèse avec résection du cartilage. Par la suite, la peau du front est utilisée pour réaliser un lambeau pédiculé, vascularisé par l'artère supra-trochléaire appelé « lambeau frontal ». Cette reconstruction, très complexe, nécessite de nombreux temps opératoires avant d'atteindre un résultat cosmétique correct (Figure 7).

FIGURE 7.



Lambeau cutané pédiculé

Malheureusement, il existe des situations où ces techniques de reconstruction ne peuvent pas être réalisées. Une amputation du nez peut parfois être proposée et alors une épithèse est créée sur mesure pour le bien être esthétique et psychologique du patient.

LAMBEAU LIBRE

Lorsqu'il s'agit de tumeurs très avancées envahissant les structures musculaires, osseuses et même certains organes fonctionnels de la face comme les yeux, la langue ou la parotide, il est nécessaire de réaliser une exérèse de toutes les structures anatomiques permettant d'obtenir des marges saines. Un examen extemporané est donc indispensable dans ces situations. Il est par exemple possible d'utiliser le muscle grand dorsal avec ses vaisseaux ré-anatomosés aux vaisseaux de la région

cervicale pour combler un défaut du visage. Des temps chirurgicaux complémentaires sont souvent nécessaires pour éliminer un excès de volume ou réaliser la mise en suspension de certaines structures afin d'obtenir une bonne restauration fonctionnelle (exemple : éviter un ectropion cicatriciel au niveau de la paupière). Ce type de lambeau libre permet dans de nombreuses situations un réel sauvetage oncologique.

ALLOTRANSPLANTATION

La greffe de visage ne peut être réalisée que dans le cadre de tumeurs bénignes « agressives » et défigurantes (malformations artério-veineuses, maladie de Von Recklinghausen, etc.). Elle n'est en effet pas d'application dans les tumeurs malignes à cause de l'immunosuppression secondaire qui en découle.

RÉFÉRENCES

- Argienzano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant JY, Lallas A, *et al.* Blue black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol.* 2011; 165:1251-1255.
- Menzies SW, Moloney FJ, Byth K, Avramidis M, Argenziano G, Zalaudek I, *et al.* Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. *JAMA Dermatol.* 2013; 149:699-709.
- Pizzichetta MA, Kittler H, Stanganelli I, Bono R, Cavicchini S, De Giorgi V, *et al.* Pigmented nodular melanoma: The predictive value of dermoscopic features using a multivariate analysis. *Br J Dermatol.* 2015; 173:106-114.
- Carrera C, Segura S, Aguilera P, Scalvenzi M, Longo C, Barreiro A, *et al.* Dermoscopic clues for diagnosing melanomas that resemble seborrheic keratosis. *JAMA Dermatol.* 2017; 153:544-551.
- Moscarella E, Lallas A, Longo C, Zalaudek J, Caccavale S, Gambardella A, *et al.* Performance of the "if in doubt, cut it out" rule for the management of nodular melanoma. *Dermatol Pract Concept.* 2017; 7:1-5.
- Sinz C, Tschandl P, Rosendahl C, Akay BN, Argenziano G, Blum A, *et al.* Accuracy of dermatoscopy for the diagnosis of nonpigmented cancer of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77:110-1109.
- Menzies SW, Kreusch J, Byth K, Pizzichetta MA, Marghoob A, Braun R, *et al.* Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol.* 2008; 144:1120-7.
- Zalaudek J, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argienzano G. How to diagnose nonpigmented skin tumor: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63:361-74.
- Balagula Y, Braun RP, Rabinovitz HS, Dusza SW, Scope A, Liebman TN, *et al.* The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:194-e1-8.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, *et al.* Melanoma. In *Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual.* 8th Ed. New York: Springer; 2017.
- Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowsky C, Elder DE, Gershenwald JE, *et al.* Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(1):208-250.
- Kassi K, Vanwijck R, Kanga JM. The "collerette" technique for skin excision and biopsy: an efficient method for managing lentigo maligna of the head and neck. *Int J Dermatol.* 2014; 57(7):899-903.
- Ly A, Habib F, Zimmermann U, Gentil-Perret A, Joujoux JM, Clerici T, *et al.* Micrographic surgery: indications and practical applications in the dermatologist's office. *Ann Dermatol Venerol.* 2013; 140(10):647-55.



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs

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

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

- Cas cliniques

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Responsable éditorial
isabelle.istasse@uclouvain.be