

MAI 2021

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



**Louvain
médical**

Médecin généraliste et aidant de la personne âgée

Nouvelles substances psychoactives

Fistules urétéro-artérielles : mise au point

Malvoyance et chirurgie bariatrique

Pembrolizumab et insuffisance corticotrope

Nodule ombilical et cancer

Tresiba® 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Tresiba® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **Composition** : Tresiba 200 unités/ml : Un stylo prérempli contient 600 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 200 unités d'insuline dégludec (ADN). Tresiba 100 unités/ml : Une cartouche contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADN). **Forme pharmaceutique** : Solution neutre, incolore et limpide. Tresiba 200 unités/ml : Solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch®). Tresiba 100 unités/ml : Solution injectable en cartouche (Penfill®). **Indication** : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : Ce médicament est une insuline basale par administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégludec, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline dégludec correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine (100 unités/ml) ou à 1 unité d'insuline détériorée. Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus. Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli : Tresiba est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament.

Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité. Avec Tresiba 200 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. Flexibilité de l'heure d'administration de la dose : Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose avec Tresiba chez les enfants et les adolescents. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. **Initiation** : Patients diabétiques de type 2 : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Patients diabétiques de type 1 : Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels. En remplacement d'autres insulines : Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. **Patients diabétiques de type 2** : Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose par dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels. Une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas : de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba, de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba. **Patients diabétiques de type 1** : Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique. Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2 : Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20% afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement. **Populations particulières** : Patients âgés (> 65 ans) : Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Troubles rénaux ou hépatiques** : Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose de l'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée uniquement. Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait être modifiée. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. Tresiba ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Les patients doivent être informés qu'ils

doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli (FlexTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. Le stylo prérempli de 200 unités/ml permet d'injecter de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités. **Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche** : Tresiba est présenté dans une cartouche (Penfill) conçue pour être utilisée avec des systèmes d'administration de l'insuline Novo Nordisk et des aiguilles NovoFine ou NovoTwist. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques. **Très fréquent** : hypoglycémie. **Fréquent** : réactions au site d'injection. **Peu fréquent** : lipodystrophie, œdèmes périphériques. **Rare** : hypersensibilité, urticaire. **Fréquence indéterminée** : amyloïdose cutanée (provenant de données après commercialisation). **Description de certains effets indésirables** : Affections du système immunitaire : Des réactions allergiques peuvent survenir avec

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (A)
FlexTouch® U200 3 x 3 ml	62,99€	0€
Penfill® U100 5 x 3 ml	53,60€	0€

les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportés avec Tresiba. **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanée, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipodystrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec Tresiba. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. **Population pédiatrique** : Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale. **Autres populations particulières** : D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de

Lorsque vos patients diabétiques ont besoin d'une insuline basale

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

Tresiba® une fois par jour¹ :

- Diminution efficace de l'HbA_{1c}^{2,3}
- Réduction significative de 53% sur les hypos nocturnes vs insuline glargine U100⁴
- Flexibilité d'un jour à l'autre pour le moment d'injection^{1*}



changing diabetes®

novo nordisk®

santé : www.afmps.be. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/112/807/013 (200 unités/ml, 3 FlexTouch), EU/112/807/007 (100 unités/ml, 5 Penfill). **Date de mise à jour du texte** : 09/2020.

Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

1, RCP Tresiba® Sep 2020. **2**, Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. **3**, Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. **SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate hypo rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively)**. **4**, Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. **DEVOTE** is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVO) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.

* Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, un minimum de 8 heures entre chaque injection doit toujours être respecté.

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 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

Sergey Nivens - stock.adobe.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

MAI 2021

MÉDECINE GÉNÉRALE

Comprendre le vécu de l'aidant proche d'une personne âgée dépendante pour clarifier la place du médecin généraliste dans cette problématique

Lionel Roux, Delphine Nury, Ségolène de Rouffignac 253

URGENCES

Les 'NSP' : nouvelles substances psychoactives. Tableaux cliniques et recommandations de prise en charge immédiate

Alexandra Serpe, Mathieu Bonnet, Germain Laubier, Magdalini Polikkipis, Marie Belleflamme 261

CAS CLINIQUES

Fistules urétéro-artérielles : mise au point et avancées thérapeutiques., Revue de la littérature basée sur deux cas cliniques

Michel Bailly, Vincent Scavée, Christian Van Ruysssevelt, Olivier Rahier, Jean.-Luc Jorion, Emmanuel Dardenne 270

Malvoyance et chirurgie bariatrique

Antoine Valembois, Gary Olders, Florence Aerts, Jean-Paul Thissen, Antonella Boschi 276

Cortège de symptômes aspécifiques chez un patient traité par pembrolizumab

Victoria Van Hove, Sebahat Ocak, Etienne Delgrange 282

IMAGE

Nodule de la Sœur Marie-Joseph : la face visible de l'iceberg

Laura Wislet, Henri Thonon 288

BIPRESSIL[®]
bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]
perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL[®]
perindopril arginine

COVERAM[®]
perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS
perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]
perindopril arginine / indapamide



Comprendre le vécu de l'aidant proche d'une personne âgée dépendante pour clarifier la place du médecin généraliste dans cette problématique

Lionel Roux, Delphine Nury, Ségolène de Rouffignac

Louvain Med 2021 mai; 140 (05): 253-260

Les aidants proches d'une personne âgée dépendante sont de plus en plus nombreux en Belgique, et constituent un groupe vulnérable en raison de la charge physique ou mentale induite par leur rôle. Neuf aidants proches aux profils variés ont été interrogés via des entretiens individuels semi-dirigés dans le but de mieux comprendre leur vécu et clarifier la place que peut prendre le médecin généraliste dans cette problématique. L'analyse des témoignages révèle la présence d'une interdépendance physique et psychique entre l'aidant et l'aidé à la base de nombreuses mésententes au sein de la dyade, et le manque de référencement centralisé des aides extérieures. Le médecin généraliste, en première ligne de soins, pourrait alors jouer un rôle clé dans l'identification précoce de la souffrance de l'aidant proche à condition d'avoir une démarche proactive. Il pourrait également centraliser les aides disponibles et en informer l'aidant et l'aidé.

Les 'NSP'- nouvelles substances psychoactives

Tableaux cliniques et recommandations de prise en charge immédiate

Alexandra Serpe, Mathieu Bonnet, Germain Laubier, Magdalini Polikipsis, Marie Belleflamme

Louvain Med 2021 mai; 140 (05): 261-269

Ces vingt dernières années, de 'Nouvelles Substances Psychoactives – NSP' sont apparues sur le marché européen de la drogue et leur consommation tend à croître dans la population. Le groupe des 'NSP' comprend des drogues synthétiques, modifiées chimiquement à partir des drogues 'classiques' : héroïne, cannabis, cocaïne, amphétamine. Elles peuvent agir simultanément sur différentes catégories de récepteurs et induire ainsi des tableaux cliniques complexes.

La prise en charge de ces intoxications repose sur l'adage 'traiter le patient, non le poison', et est principalement symptomatique compte tenu de l'absence de test diagnostique spécifique et rapide, et de l'absence d'antidotes. L'identification de l'intoxication, l'évaluation clinique et paraclinique et l'évolution du patient guident les traitements.

Fistules urétéro-artérielles : mise au point et avancées thérapeutiques.

Revue de la littérature basée sur deux cas cliniques

Michel Bailly, Vincent Scavée, Christian Van Ruyssevelt, Olivier Rahier, Jean-Luc Jorion, Emmanuel Dardenne

Louvain Med 2021 mai; 140 (05): 270-275

Les fistules urétéro-artérielles (FUAs) sont la conséquence d'un processus inflammatoire chronique aboutissant à la fragilisation des parois artérielle et urétérale en regard de leur croisement. Le nombre de cas de FUAs décrits dans la littérature augmente constamment ces dernières années. La plupart de ces fistules sont secondaires à une exposition à un ensemble de facteurs de risque typiques. La suspicion clinique de FUA constitue une étape clé pour assurer un diagnostic rapide et une prise en charge appropriée. Le traitement des FUAs a évolué au cours du temps et repose actuellement sur une approche endovasculaire. Malgré les avancées techniques, tant diagnostiques que thérapeutiques, la morbi-mortalité de ces fistules reste élevée.

Ce travail, basé sur deux cas cliniques dont la présentation et la prise en charge diffèrent fortement, illustre l'hétérogénéité de cette pathologie souvent méconnue et propose une revue des recommandations actuelles à son sujet.

Malvoyance et chirurgie bariatrique

Antoine Valembois, Gary Olders, Florence Aerts, Jean-Paul Thissen, Antonella Boschi

Louvain Med 2021 mai; 140 (05): 276-281

Objectifs

- Rapporter un cas d'une hypovitaminose A sévère, responsable d'une cécité bilatérale, 10 ans après une dérivation bilio-pancréatique.
- Rappeler la nécessité d'une supplémentation précoce afin d'obtenir une rémission des manifestations visuelles.

Méthode

Cas clinique, revue de la littérature

Résultat

Un homme de 36 ans, suivi et traité pour un kératocône, est référé pour un déficit visuel bilatéral progressif. Les antécédents médicaux révèlent une chirurgie par by-pass gastrique 10 ans auparavant, suivi d'une dérivation bilio-pancréatique.

L'examen ophtalmologique révèle une cécité bilatérale et une sécheresse oculaire sévère. Le fond oeil n'est visible que à l'OD : le nerf optique est pale et la rétine présente un remaniement pigmentaire diffus. L'électrorétinogramme ne montre aucune réponse. Les analyses biologiques montrent un taux indétectable de vitamine A, des taux faibles de Cu, Zn, 25OHvitamine D et E. Le diagnostic de rétinopathie et neuropathie optique sur carences nutritionnelles est posé. Un traitement par supplémentation vitaminée a permis une amélioration de la vision de l'oeil droit uniquement.

Conclusions

La carence en vitamine A associée à une cécité irréversible, est un tableau rarement rencontré dans les pays industrialisés. La malabsorption digestive, notamment celle induite par la chirurgie bariatrique, particulièrement la dérivation bilio-pancréatique, en constitue une cause fréquente. La reconnaissance des symptômes précoces, xérophtalmie et héméralopie, est primordiale pour un traitement curatif.

Cortège de symptômes aspécifiques chez un patient traité par pembrolizumab

Victoria Van Hove, Sebahat Ocak, Etienne Delgrange

Louvain Med 2021 mai; 140 (05): 282-287

Les immunothérapies de types inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, tels que les inhibiteurs du récepteur Programmed Cell Death 1 (PD-1) ou du ligand de PD-1 (PD-L1), sont des nouvelles armes thérapeutiques contre le cancer, de plus en plus utilisées de nos jours.

Le cas présente un homme de 72 ans, traité par pembrolizumab (Keytruda®), un inhibiteur de PD-1, en première ligne de traitement systémique d'un adénocarcinome pulmonaire de stade IVA. Trois semaines avant sa huitième cure, il développe un tableau d'altération de l'état général avec de l'inappétence, des nausées, de l'asthénie et un léger amaigrissement. L'interrogatoire systématique révèle des céphalées occasionnelles. Devant ce tableau, une insuffisance corticotrope a été décelée et un traitement de substitution par hydrocortisone a immédiatement été instauré.

L'intérêt de ce cas réside dans l'importance de porter attention aux symptômes aspécifiques chez des patients cancéreux sous immunothérapie, l'urgence du diagnostic et la prise en charge thérapeutique préconisée.

Le but de cet article est d'éveiller notre attention quant à cet effet secondaire rare mais potentiellement mortel de ces nouvelles thérapies auxquelles nous serons de plus en plus confrontés dans notre pratique et de revoir les quelques cas déjà publiés en détail dans la littérature ainsi qu'un autre cas personnel.

Nodule de la Soeur Marie-Joseph : la face visible de l'iceberg

Laura Wislet, Henri Thonon

Louvain Med 2021 mai; 140 (05): 288-290

Une lésion de l'ombilic doit attirer l'attention du praticien et ne pas être banalisée puisqu'il s'agit dans deux tiers des cas d'une maladie néoplasique, primitive ou métastatique. Le nodule de la Soeur Marie-Joseph est une lésion métastatique ombilicale rare, qui survient dans 1 à 3 % des adénocarcinomes abdomino-pelviens. Sa découverte doit conduire à la réalisation d'une biopsie cutanée et d'un scanner abdomino-pelvien.

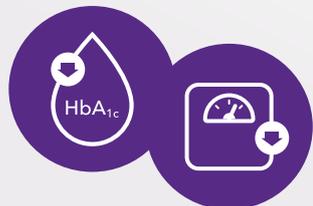
Les possibilités thérapeutiques comprennent la chirurgie et/ ou la chimiothérapie, mais le plus souvent, la prise en charge est palliative. En effet, d'apparition tardive dans l'histoire oncologique, ce nodule est souvent associé à un mauvais pronostic.

trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

	Catégorie de remboursement	Prix public	Intervention patient (s'il répond aux critères de remboursement)
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	Af	102,49 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	Af	102,49 €	0 €

Réalise beaucoup avec peu d'effort



Efficacité puissante¹



Prévention CV primaire et secondaire²



Choisi par 84% des patients naïfs d'injection vs. stylo semaglutide³



CV = cardiovasculaire

DIABÈTE DE TYPE 2

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 3 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 3 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 3 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 4,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. * produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Diabète de type 2 Trulicity est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie. En monothérapie La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En association La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Pour renforcer le contrôle glycémique, la dose de 1,5 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins, à 3 mg une fois par semaine ; la dose de 3 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins, à 4,5 mg une fois par semaine. La dose maximale est de 4,5 mg une fois par semaine. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la dose de metformine et/ou de SGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction des doses d'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction des doses d'insuline est recommandée. **Doses oubliées** En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose oubliée ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma d'administration hebdomadaire habituel. **Populations particulières Patients âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m²). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Résumés du profil de sécurité Au cours des essais cliniques de phases 2 et 3 réalisés pour l'enregistrement initial du dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiantes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Les résultats de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme avec 4 949 patients randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de l'évaluation pendant toute la durée des études cliniques de phase 2 et de phase 3, de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme et des cas rapportés après commercialisation. Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; < 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des effets ont été calculées sur la base de leur incidence dans les études d'enregistrement de phases 2 et de phase 3. Tableau 1. Fréquences des effets indésirables du dulaglutide **Affections du système immunitaire** Peu fréquent Hypersensibilité Rare Réaction anaphylactique **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glibépiride, de la metformine[†] ou de la metformine plus glibépiride) Peu fréquent Déshydratation **Affections gastro-intestinales** Très fréquent Nausée, diarrhée, vomissement[†], douleur abdominale[†] Fréquent Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation Rare Pancréatite aiguë Indéterminée Occlusion intestinale non mécanique **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent Lithiase biliaire, cholestyrite **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare Angio-œdème[†] **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent Fatigue Peu fréquent Réactions au site d'injection **Investigations** Fréquent Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré Peu fréquent Réactions au site d'injection * Rapportés après commercialisation. * Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L. Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 % et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 0,01 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le

dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. Dans une étude de phase 3 d'une durée de 52 semaines, lorsque le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg était utilisé en association à la metformine, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été respectivement de 3,1 %, 2,4 % et 3,1 %, et les taux ont été de 0,07, 0,05 et 0,07 événements/patient/an. Un épisode d'hypoglycémie sévère a été rapporté avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg et 4,5 mg. **Reactions indésirables gastro-intestinales** Les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg incluaient respectivement : nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces événements ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premiers semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 52 semaines, incluaient respectivement : nausées (14,2 %, 16,1 % et 17,3 %), diarrhées (7,7 %, 12,0 % et 11,6 %) et vomissements (6,4 %, 9,1 % et 10,1 %). Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients ayant un diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des événements indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études d'enregistrement de phases 2 et 3 a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, était respectivement de 2,6 %, 1,9 % et 2,6 %. Des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 1 à 4 bpm ont été observées. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observés avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré a été respectivement de 1,2 %, 3,8 % et 1,7 %. Des augmentations de l'intervalle PR de 3 à 5 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion ont été observées. **Immuno-génicité** Lors des études d'enregistrement, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des porteurs GLP1 et IGG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase 3 ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédicament dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédicament dulaglutide. **Hypersensibilité** Lors des études d'enregistrement de phases 2 et 3, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. **Reactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un événement indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg étaient respectivement les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportées au cours des 4 à 6 premières semaines. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) et 8,5 % (4,5 mg) sur une durée de 52 semaines. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg étaient respectivement les nausées (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), les diarrhées (0,2 % ; 1,0 % ; 1,0 %) et les vomissements (0,0 % ; 0,8 % ; 1,3 %). **Dulaglutide aux doses de 3 mg et 4,5 mg** Le profil de sécurité observé chez les patients traités par dulaglutide aux doses hebdomadaires de 3 mg et 4,5 mg est cohérent avec celui décrit ci-dessus pour le dulaglutide aux doses hebdomadaires de 0,75 mg et 1,5 mg. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Poste Boîte 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be, Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCYS CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ems.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 EU/1/14/956/011 EU/1/14/956/012 EU/1/14/956/013 EU/1/14/956/014 EU/1/14/956/015 EU/1/14/956/016 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 Date du dernier renouvellement : 23 août 2019 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 18 novembre 2020. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. SPC Trulicity®, www.fagg-afmps.be. Trulicity® n'est pas indiqué pour la perte de poids. Le changement de poids était un critère secondaire dans les études cliniques. 2. SPC Trulicity®, www.fagg-afmps.be. Gerstein HC et al, Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. Trulicity® était supérieur au placebo dans l'étude REWIND chez des patients avec un diabète de type 2 de ≥ 50 ans avec une MCV déjà établie ou ≥ 60 ans avec ≥ 2 facteurs de risque CV, en plus du traitement standard. 3. Dans l'étude head-to-head PREFER, 84% des patients naïfs d'injection avec un diabète de type 2 préféraient le stylo Trulicity® au stylo semaglutide. Matza LS et al, Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22(3):355-364. L'étude a été menée aux États-Unis uniquement et a utilisé le stylo semaglutide à double dose approuvé par les États-Unis, qui peut délivrer une dose de 0,25 mg ou 0,5 mg. Les patients de l'étude ont été formés pour sélectionner la dose initiale de 0,25 mg. En Belgique la semaglutide est disponible dans trois stylos différents avec des niveaux de dose uniques: 0,25 mg, 0,5 mg et 1,0 mg.

Ce matériel est destiné aux personnes légalement autorisées à prescrire ou à délivrer des médicaments.

PP-DG-BE-0167 - FEV 2021 - E.R.: ELB, rue du Marquis 1/4B, 1000 Bruxelles.

Lilly

Comprendre le vécu de l'aidant proche d'une personne âgée dépendante pour clarifier la place du médecin généraliste dans cette problématique

Lionel Roux ⁽¹⁾, Delphine Nury ⁽²⁾, Ségolène de Rouffignac ⁽³⁾

To understanding the experience made by a caregiver for an elderly subject requiring care in order to better appreciate the function of the general practitioner in this field

Informal caregivers of dependent elderly persons are currently increasing in number in Belgium. Because of the physical or mental burden induced by their role, they are vulnerable. Nine informal caregivers with varied profiles were questioned using semi-structured individual interviews, which were aimed to better understand their experiences and clarify the place that the general practitioner could assume in this environment. Analysis of the testimonies clearly reveals a physical and psychological interdependence between both the caregiver and elderly person, which may at the origin of numerous disagreements within the dyad, along with the lack of a centralized referral system of professional helpers. The general practitioner, who is in the first-line of care, could play a key role in the early identification of the caregiver's suffering, provided he relies on a proactive approach. The general practitioner could also centralize the available help, while always informing both the caregiver and elderly person.

KEY WORDS

Caregiver, elderly, dependence, exhaustion, support, informal, general practitioner

Les aidants proches d'une personne âgée dépendante sont de plus en plus nombreux en Belgique, et constituent un groupe vulnérable en raison de la charge physique ou mentale induite par leur rôle. Neuf aidants proches aux profils variés ont été interrogés via des entretiens individuels semi-dirigés dans le but de mieux comprendre leur vécu et clarifier la place que peut prendre le médecin généraliste dans cette problématique. L'analyse des témoignages révèle la présence d'une interdépendance physique et psychique entre l'aidant et l'aidé à la base de nombreuses mésententes au sein de la dyade, et le manque de référencement centralisé des aides extérieures. Le médecin généraliste, en première ligne de soins, pourrait alors jouer un rôle clé dans l'identification précoce de la souffrance de l'aidant proche à condition d'avoir une démarche proactive. Il pourrait également centraliser les aides disponibles et en informer l'aidant et l'aidé.

What is already known about the topic?

Informal caregivers of dependent elderly people constitute a vulnerable group. The general practitioner may be in the position to detect any need for help in this area, but it seems that he would rather limit his role to his purely medical tasks.

Que savons-nous à ce propos ?

Les aidants proches d'une personne âgée dépendante constituent un groupe vulnérable. Le médecin généraliste possède les compétences pour déceler un besoin d'aide dans ce domaine mais il semblerait se limiter au cadre strictement médical.

What does this article bring up for us?

The purpose of this article is to investigate the experience of an informal caregiver of an elderly person with a loss of autonomy, in order to better clarify the role that the general practitioner could assume within such environment.

Que nous apporte cet article ?

Cet article a pour but d'investiguer le vécu de l'aidant proche d'une personne âgée en perte d'autonomie pour clarifier la place que peut prendre le médecin généraliste dans cette problématique.

INTRODUCTION

La Charte européenne de l'aidant familial définit l'aidant proche comme « une personne non professionnelle qui vient en aide à titre principal à une personne de son entourage qui a des besoins d'aide ou de soutien. Cette aide peut être assurée de façon permanente ou temporaire et peut prendre diverses formes, notamment soins, accompagnement à l'éducation et à la vie sociale, formalités administratives, déplacements, coordination, soutien psychologique et vigilance permanente (en cas de handicap psychique) ou activités domestiques » (1).

En région bruxelloise, presque une personne sur cinq apporte au moins une fois par semaine et à titre non professionnel de l'aide ou des soins à une personne souffrant d'une maladie de longue durée, d'une affection chronique ou d'un handicap, principalement un parent ou un conjoint âgé (2).

De nombreuses sources s'accordent sur le fait que les aidants proches d'une personne âgée dépendante constituent, en raison de la charge physique ou mentale induite par leur rôle, un groupe vulnérable, avec augmentation du risque d'anxiété, de dépression et de troubles physiques (3,4,5).

Selon une étude de la Fondation Roi Baudouin, les aidants consulteraient fréquemment leur médecin généraliste, qui pourrait jouer un rôle de conseil plus important et enclencher les services nécessaires, mais il semblerait se limiter au cadre strictement médical (6).

L'objectif de cette étude est donc de mieux comprendre le vécu de l'aidant proche d'une personne âgée en perte d'autonomie pour clarifier la place que peut prendre le médecin généraliste dans cette problématique.

MÉTHODOLOGIE

Une étude qualitative avec des entretiens en face-à-face a été menée auprès d'aidants proches afin d'explorer le ressenti de l'aidant dans sa relation avec l'aidé et le monde extérieur.

STRATÉGIES D'ÉCHANTILLONNAGE ET DE RECRUTEMENT

De manière à appréhender au mieux la diversité des aidants dans l'élaboration de l'étude, des profils différents ont été recherchés selon des caractéristiques susceptibles d'influencer le sujet telles que le genre, l'âge, le lien familial, la cohabitation ou non avec l'être aidé, l'activité professionnelle ou non, la culture/religion et l'origine. Les personnes interrogées ont été approchées dans le cadre professionnel ou personnel du chercheur principal, médecin généraliste en formation. Le recrutement via d'autres réseaux (comme les forums d'aide aux aidants proches) s'est révélé

infructueux. Concernant les critères d'inclusion, la personne interrogée devait être l'enfant, le frère, la sœur, le conjoint ou la conjointe de l'être aidé. Ce dernier devait être une personne âgée de plus de 75 ans, habiter à Bruxelles et dépendre de l'aidant (physiquement si nécessité d'aide pour les activités de la vie journalière et/ou psychiquement si nécessité de soutien psychologique ou de vigilance permanente).

COLLECTE DES DONNÉES

Les neuf entretiens ont duré en moyenne 45 minutes, et se sont déroulés au domicile des aidants ou dans un local du service de gériatrie de l'hôpital où travaillait le chercheur principal. Un consentement de participation à l'étude était signé avant chaque entretien. Celui-ci était individuel (sauf à deux reprises où la personne aidée était présente) et semi-dirigé au moyen d'un guide d'entretien qui abordait le cadre de vie, la qualité de la relation aidant – aidé, la compréhension du grand âge, les ressources financières et psychologiques, les aides professionnelles et les difficultés rencontrées. La relation aidant – aidé était également explorée face au monde extérieur, et particulièrement face au médecin généraliste. Chaque entretien était enregistré puis retranscrit intégralement. Le chercheur a porté une attention particulière à l'anonymisation des données.

ANALYSE DES DONNÉES

Les entretiens ont été analysés dans le cadre d'une démarche inductive, en s'inspirant de l'analyse par théorisation ancrée : familiarisation, codification des entretiens en étiquettes, regroupement de celles-ci en catégories et enfin développement de thèmes globaux (7). Un chercheur (LR - Médecin généraliste en formation) a fait l'ensemble de l'analyse mais a été accompagné par un deuxième chercheur (SdR - Médecin généraliste) lors de chaque étape du processus. L'analyse a été faite sans logiciel.

RÉFLEXIVITÉ

Lors des interviews, le chercheur a tenté de prendre de la distance par rapport à son rôle d'assistant médecin : d'une part en adaptant son vocabulaire médical, d'autre part en précisant aux aidants interrogés que ce travail de fin d'études était indépendant de la relation thérapeutique qu'il pouvait avoir avec eux à ce moment-là. Malgré tout, certains aidants étaient des patients du maître de stage du chercheur en médecine générale, et d'autres étaient les enfants de patients suivis temporairement par le chercheur lors de son stage dans le service de gériatrie. Ces éléments ont pu influencer leurs réponses. Enfin, la vision de médecin du chercheur a pu influencer sa façon de réaliser l'analyse par théorisation ancrée.

COMITÉ D'ÉTHIQUE

Le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire de Saint-Luc a émis un avis favorable à la réalisation de l'étude le 28/02/20. Référence du CEHF : 2020/13JAN/016. N° d'enregistrement belge : B 403202043207.

RÉSULTATS

Les neuf aidants proches contactés ont accepté d'être interrogés. Leurs caractéristiques sont renseignées dans le tableau 1. Vu que huit aidants sont dans une relation filiale avec la personne aidée, il a été choisi d'exclure l'entretien portant sur l'aidant ayant une relation fraternelle, afin de rendre le groupe plus homogène lors de l'analyse.

TABEAU 1. Caractéristiques de la population étudiée

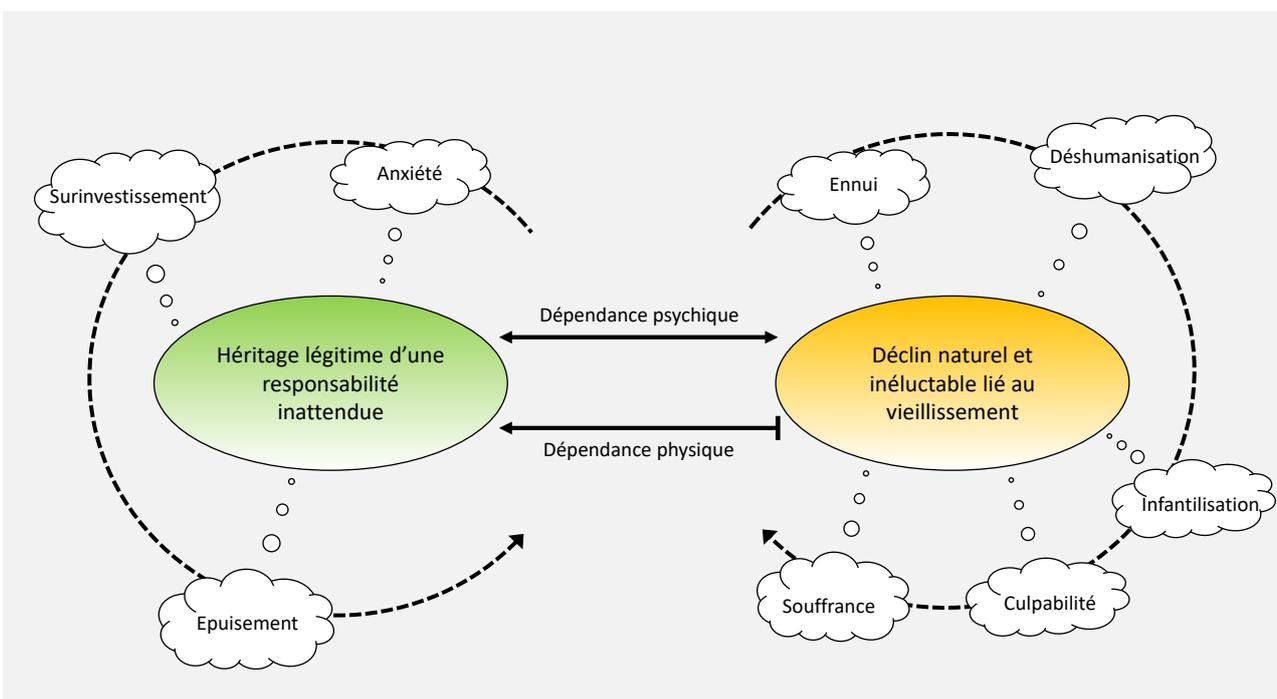
Témoignages	Genre	Age	Lien familial	Cohabitant	Activité professionnelle	Religion/culture	Origine	Dépendance (aidé envers aidant)
1	♀	64	Fille	Non	Oui	Athée	Belge	Psychique
2	♀	60	Fille	Non	Oui	Catholique	Italienne	Psychique
3	♀	65	Fille	Oui	Non	Orthodoxe	Roumaine	Physique Psychique
4	♀	59	Fille	Oui	Non	Musulmane	Belge	Physique Psychique
5	♀	67	Fille	Oui	Non	Athée	Belge	Physique Psychique
6	♂	53	Fils	Oui	Non	Catholique	Portugaise	Psychique
7	♀	54	Fille	Non	Oui	Athée	Belge	Physique
8	♀	61	Fille	Non	Oui	Catholique	Belge	Physique Psychique

THÈME 1 : LES ENJEUX DE LA RELATION AIDANT – AIDÉ

Deux cercles vicieux, représentés dans la figure 1, résultent de l'interdépendance physique et

psychique entre l'aidant et l'aidé : la souffrance de l'aidé qui accentue sa dépendance envers l'aidant, et le surinvestissement de l'aidant qui aggrave la régression de l'aidé.

FIGURE 1. Les enjeux de la relation aidant - aidé



LE DÉCLIN NATUREL ET INÉLUCTABLE LIÉ AU VIEILLISSEMENT

Selon les aidants interrogés, l'être aidé perd progressivement la capacité de continuer les activités qui égayaient son esprit et enjolivaient ses journées, avec le risque de sombrer dans la routine, l'ennui et la solitude. Le moral diminuant, la motivation suit le mouvement et la dépendance envers l'aidant augmente (« Je dirais que tout commence par l'ennui... », témoignage 3).

Le déclin cognitif est vécu par les aidants comme très angoissant, car il entraînerait un risque de déshumanisation (« Le fait qu'elle ait de la mémoire ça va. C'est toujours une personne... », témoignage 1).

L'aidant s'occupe de l'aidé comme il prendrait soin d'un enfant. Il doit faire face à l'incertitude de l'avenir et craint les conséquences d'une fragilité grandissante.

Il semble exister des tensions au sein de la relation lorsque l'aidé a du mal à se détacher de son vécu antérieur et à investir positivement la nouvelle situation (« Elle n'accepte pas sa dépendance... », témoignage 2).

L'être aidé semble parfois ressentir de la culpabilité à l'idée d'envahir l'espace personnel de son enfant.

L'ennui, la déshumanisation, l'infantilisation et la culpabilité qui résultent de la dépendance semblent dévaloriser l'être aidé, et la souffrance qui s'ensuit peut revêtir plusieurs formes comme la mise en échec d'aides extérieures ou une augmentation de la dépendance vis-à-vis de l'aidant proche.

L'HÉRITAGE LÉGITIME D'UNE RESPONSABILITÉ INATTENDUE

La décision de devenir aidant proche est rarement

le fruit d'une mûre réflexion, puisque de nouvelles habitudes s'installent d'elles-mêmes. Outre le besoin d'aide pour les actes quotidiens, la personne aidée développe progressivement une dépendance psychique envers l'aidant. Celui-ci doit alors acquérir certaines compétences comme la créativité, afin que l'aidé ne tombe pas dans l'ennui ou ne perde la notion du temps (« Il faut imaginer des choses qui lui font plaisir... », témoignage 3).

Inquiet face à ses nouvelles responsabilités, l'aidant s'implique avec une assiduité qui ne semble dépendre ni de la culture, ni des autres caractéristiques renseignées dans le tableau 1. Certains expliquent être dépendants psychiquement de la personne aidée, car le bien-être de l'un dépend du bien-être de l'autre (« Si elle ne va pas bien, moi non plus. C'est moi qui suis dépendante envers elle... », témoignage 3).

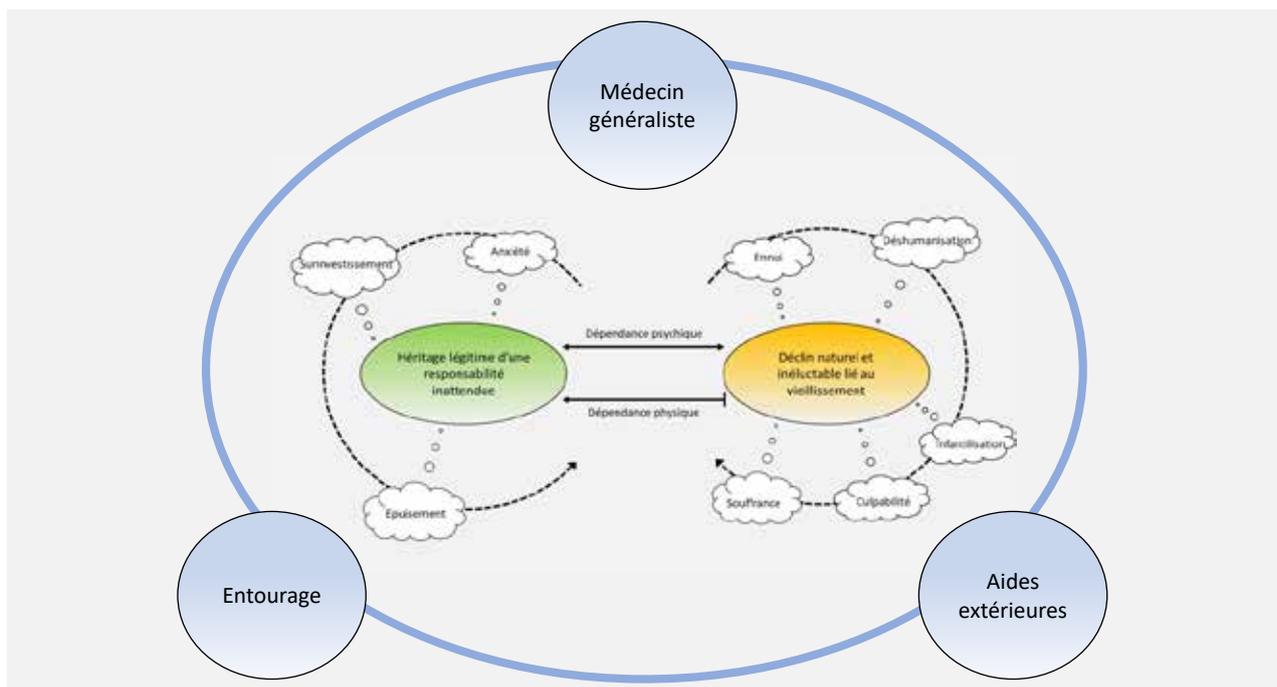
Sans lâcher prise, l'inquiétude est peu apaisée et semble induire chez certains aidants un besoin de contrôle permanent sur la personne aidée (« Je n'osais pas laisser maman seule de peur qu'elle tombe... », témoignage 4).

Ce surinvestissement peut conduire à une sensation d'épuisement, d'exaspération, d'impatience et de culpabilité.

THÈME 2 : LA RELATION AIDANT – AIDÉ AU SEIN DU MONDE EXTÉRIEUR

Représentées dans la figure 2, plusieurs entités gravitent autour de la dyade aidant – aidé et influent sur leur vécu.

FIGURE 2. La relation aidant - aidé au sein du monde extérieur



L'ÉLOIGNEMENT PROGRESSIF DE L'ENTOURAGE

Les aidants décrivent leur rôle comme une notion globale, difficile à concevoir pour autrui. Le regard admiratif ou désapprouvateur de l'entourage pousse généralement les aidants à se surpasser.

Il peut être difficile pour l'entourage de s'insérer dans la relation parfois très fusionnelle entre l'aidant et l'aidé (« Les gens s'éloignent tout doucement. On devient plus occupé et les relations s'effilochent... », témoignage 3).

Il arrive que certains aidants délaissent progressivement toute activité socio-professionnelle pour se consacrer exclusivement à l'être aidé. Être deux aidants pour une même personne aidée semble un excellent moyen d'alléger le fardeau et de lâcher prise temporairement, à condition de partager la même vision de l'aide. Ceux qui sont seuls à assumer leur rôle expriment beaucoup de soulagement à discuter de leur vécu avec d'autres aidants.

L'INCOMPATIBILITÉ DES AIDES EXTÉRIEURES

Les aides non financières comme les congés sont perçues comme inadaptées, puisque le rôle de l'aidant s'inscrit dans la durée et concerne souvent des retraités.

Les aides professionnelles semblent ne pas correspondre à la routine journalière de l'être aidé (« Ce sont de petites choses qu'il faut faire en permanence... », témoignage 3). De plus, les aidants espèrent de la part des aides extérieures une grande disponibilité psychique et temporelle, rarement concrétisée.

Il arrive que certains aidants aient du mal à demander une aide professionnelle car cela est vu comme un échec, et l'être aidé n'accepte parfois pas les soins d'une personne inconnue.

Enfin, il ne semble pas y avoir de référencement centralisé des aides, accessible et bien communiqué. Les aidants interrogés ignoraient l'existence de nombreuses aides disponibles, malgré le fait qu'ils pointaient des dysfonctionnements et une certaine lourdeur dans leur quotidien.

LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE, DU PRESCRIPTEUR AU RÉFÉRENT

Certains aidants ont très peu de contacts avec un médecin généraliste, dont le rôle ne se résume alors qu'à renouveler les prescriptions et résoudre les pathologies médicales ponctuelles. Mais lorsqu'un trouble préexistant s'aggrave ou un problème aigu survient, ces aidants peuvent être désarçonnés (« Parfois on s'est senties vraiment abandonnées à nous-mêmes... », témoignage 2).

La situation est perçue comme inéluctable par certains aidants. Ils ne mentionnent alors pas leur souffrance à leur généraliste, qui n'est pas vu comme une source de solutions.

D'autres aidants expliquent que leur médecin de famille est une véritable référence (« On n'a jamais cherché d'informations ailleurs que chez notre médecin. On lui fait une confiance totale ! », témoignage 5). Outre la compétence de soigner, des qualités souvent appréciées sont le soutien, l'écoute, la disponibilité et le temps consacrés à la personne aidée mais également à l'aidant.

Grâce aux contacts réguliers et à la centralisation des rapports médicaux, le généraliste paraît le mieux placé pour bien comprendre les problématiques qui surviennent, proposer des solutions adaptées et accompagner la dyade aidant – aidé dans leurs décisions délicates, comme la mise en place de certaines aides ou un placement en maison de repos.

L'existence d'une barrière linguistique, géographique ou psychique (lorsque l'aidé refuse de communiquer ou n'est plus capable de s'exprimer) rend parfois la relation directe difficile entre le généraliste et l'être aidé. Il est alors fréquent de constater que le médecin généraliste ne comprend la relation aidant – aidé qu'à travers le prisme de l'aidant proche (« Il n'y a absolument aucun contact (...) Tout passe par moi... », témoignage 3).

DISCUSSION

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

La perte progressive d'autonomie et l'apparition de troubles cognitifs entraîne une grande souffrance chez l'être aidé. Les nouvelles responsabilités auxquelles l'aidant doit faire face entraînent parfois un surinvestissement conduisant à un épuisement. Le rôle de l'aidant est difficile à concevoir pour l'entourage, qui s'éloigne progressivement. Les aides extérieures, parfois difficiles à trouver, semblent peu adaptées à la routine journalière de l'être aidé et correspondent peu aux attentes de l'aidant. Avoir un médecin généraliste référent qui s'occupe à la fois de l'aidé et de l'aidant, et qui maintient autant que possible un lien thérapeutique direct avec l'être aidé, semble améliorer l'identification des souffrances et des besoins qui émergent de la relation aidant – aidé.

COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE

L'inquiétude de l'aidant retrouvée dans les témoignages se rapproche de la notion de « fardeau » ou de « charge mentale », qui trouve sa source dans le fait de devoir être à tout moment disponible pour pouvoir anticiper, gérer les comportements inappropriés ou les événements inhabituels (6,8). De plus, Santos-Eggimann *et al.* expliquent que les aidants auraient tendance à surestimer l'atteinte fonctionnelle des personnes âgées (9). L'investissement excessif de l'aidant qui en résulte pourrait accentuer la régression de l'être aidé, car chasser tous les risques conduit à cadenasser les

quelques éléments d'autonomie dont la personne vieillissante pouvait encore faire usage (10).

Le fait que les aidants interrogés s'impliquent énormément dans leur rôle, indépendamment d'autres facteurs comme la culture ou le lien familial, s'explique en partie par les répercussions positives de l'aide comme la gratification et la reconnaissance qui vont modérer le niveau de charge mentale (11).

L'analyse exploratoire du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) explique que les compensations financières pour les aidants proches en Belgique sont limitées, mais que les politiques de congés semblent être plus généreuses que dans les pays limitrophes, comme en témoigne la possibilité récente pour l'aidant proche reconnu de solliciter un congé auprès de l'employeur et de l'Office national de l'emploi (12,13). Malgré tout, l'étude de la Fondation Roi Baudouin montre que les aidants sont peu nombreux à utiliser les différentes possibilités pour réduire le temps de travail, car ils disent vouloir préserver leur activité professionnelle pour leur propre épanouissement personnel (6).

Le KCE confirme la méconnaissance des services d'aide, le sentiment de non-adéquation des services aux besoins des aidants interrogés et l'existence de nombreux obstacles pouvant être à l'origine d'un frein à l'utilisation d'aides professionnelles, tels que des facteurs organisationnels, une réticence de la part de la personne dépendante ou un renoncement de la part de l'aidant proche (12).

Le décalage entre le rôle réel des aides extérieures et la manière dont les aidants se les représentent a été mis en évidence dans certains travaux sous la notion de « polymorphisme » de la demande qui traduit le fait que la demande d'aide de la part de la personne âgée et de son entourage est assez globale alors que les services disponibles n'apportent que des tâches spécifiques (14). L'étude de Schulz *et al.* démontre alors que l'anxiété de l'aidant proche tend à augmenter si l'aide ne correspond pas à ses besoins (15).

Le KCE souligne que les aidants semblent peu enclins à parler spontanément de leur souffrance liée à leur rôle, car ils ne voient pas leur médecin traitant comme une source de solutions. Ils aimeraient être informés de manière proactive plutôt que d'avoir à chercher eux-mêmes les aides disponibles, car celles-ci sont fournies par plusieurs initiatives locales et différents prestataires de soins, avec une grande variabilité au niveau de leur coût et un manque de coordination en ce qui concerne la diffusion de l'information (12). Par exemple, de nombreux aidants interrogés dans l'étude ignoraient l'existence des aides fournies par les mutuelles et les services de coordination de soins à domicile. Ils ignoraient également la présence à Bruxelles de l'asbl Aidants Proches, qui a pour but d'informer et de soutenir l'aidant via une permanence téléphonique, des campagnes de sensibilisation et des formations (16).

De nombreux participants de l'étude racontent que leur médecin traitant n'occupe pas une place prépondérante dans le diagnostic d'aidant, dans le renvoi vers des sources d'informations pertinentes, dans les démarches administratives et la mise en place des aides. Cela semble correspondre à l'étude de Fantino *et al.* qui montre que les médecins généralistes se sentent peu compétents pour les questions d'ordre administratif, juridique, social et financier chez l'aidant proche (17).

Il arrive que la personne aidée présente une maladie neurodégénérative, perturbant alors la communication avec le médecin. L'aidant devient alors l'interlocuteur principal, et la relation duale (médecin – patient) devient triangulaire (médecin – patient – aidant) (18).

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Ce travail n'ayant été élaboré qu'à travers le prisme de l'aidant proche, il serait intéressant d'effectuer des études qualitatives dédiées au vécu de l'être aidé, ainsi qu'aux ressources utilisées par le médecin généraliste lorsqu'il est confronté à une problématique concernant la relation aidant – aidé. Il serait également intéressant d'explorer d'autres liens familiaux que la relation parent – enfant majoritairement présente dans cette étude, ainsi que de creuser l'influence de la culture sur cette relation.

L'identification des souffrances et des besoins qui émergent de la relation aidant – aidé semble meilleure lorsque le médecin généraliste accompagne à la fois l'aidant et l'aidé. Cette hypothèse, très peu étudiée dans la littérature, gagnerait à être approfondie.

FORCES ET LIMITES DE LA RECHERCHE

Malgré la non-généralisabilité des résultats inhérente à la nature qualitative de cette recherche, des profils différents ont été recherchés afin d'appréhender au mieux la diversité des aidants et permettre la transférabilité des résultats à d'autres situations rencontrées. L'analyse par théorisation ancrée n'a été effectuée que par un seul chercheur et a pu être influencée par sa vision de médecin généraliste en formation, mais la richesse de cette étude tient à sa rigueur méthodologique ainsi qu'à la confrontation des résultats obtenus avec la littérature. Enfin, la nature de la relation thérapeutique entre le chercheur et les personnes interviewées a pu influencer sur leur manière de répondre lors des entretiens.

CONCLUSION

Il existe fréquemment une interdépendance physique et psychique au sein de la dyade, dont résulte deux cercles vicieux : la souffrance de l'aidé qui accentue sa dépendance envers l'aidant et le surinvestissement de l'aidant qui aggrave la régression de l'aidé.

Le médecin généraliste, acteur de première ligne, pourrait jouer un rôle clé dans l'identification précoce de la souffrance de l'aidant proche. Sa démarche doit être proactive car il n'est parfois pas vu comme une source de solutions par l'aidant, qui ne parlera pas spontanément de son mal-être. Selon la nature de la souffrance, le médecin généraliste pourrait initier un soutien psychologique, informer sur les ressources financières et non financières disponibles et orienter la dyade vers un professionnel adéquat ou une structure adaptée. Cela nécessite pour le médecin généraliste de jouer le rôle de centralisateur des aides disponibles.

Enfin, il est essentiel pour le médecin généraliste de maintenir une relation thérapeutique directe avec l'être aidé afin de mieux cerner sa détresse, et de l'impliquer autant que possible dans les processus décisionnels.

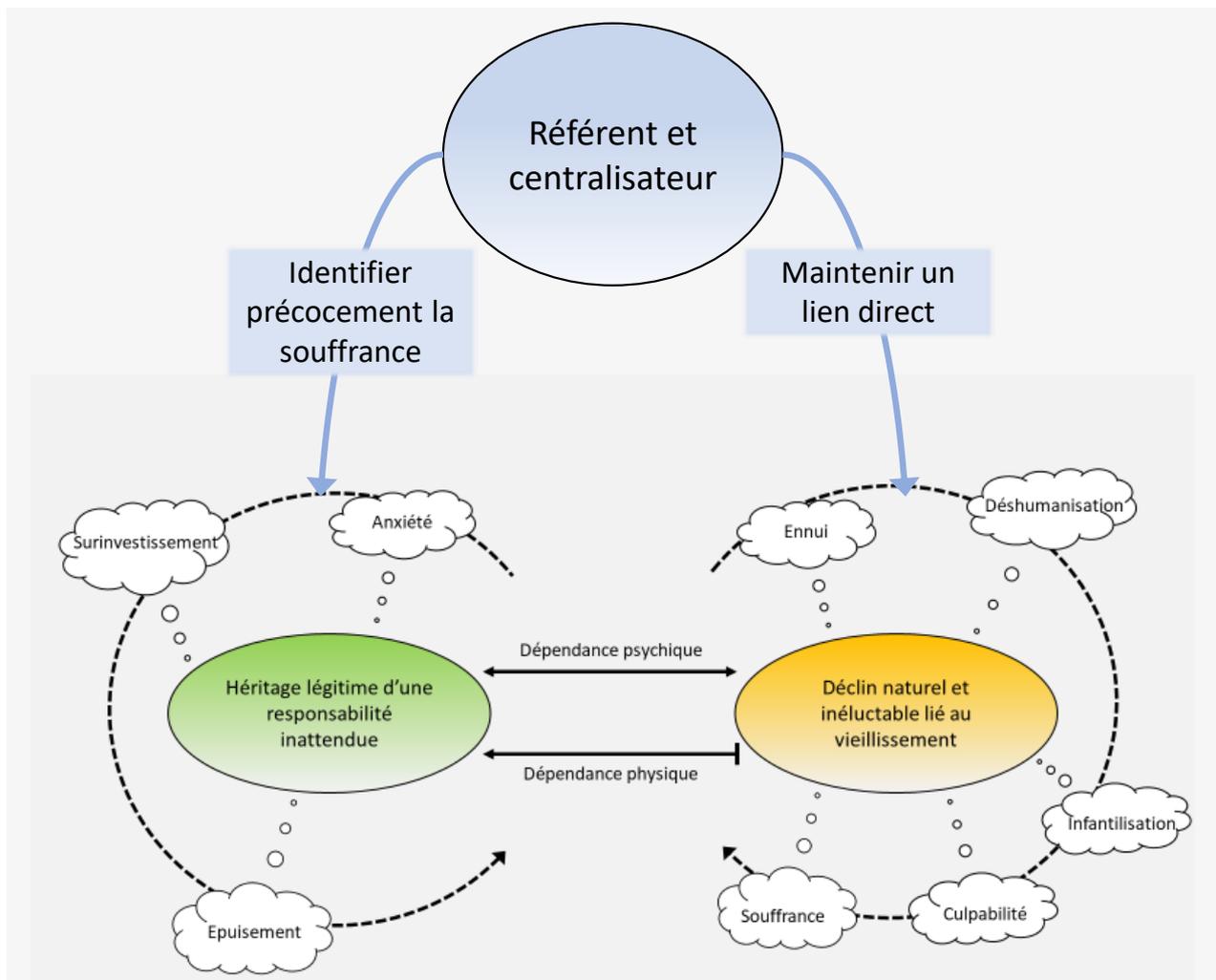
RECOMMANDATIONS PRATIQUES (FIGURE 3)

Tout aidant proche doit être source d'attention par le médecin généraliste, dont la démarche doit être proactive puisqu'il n'est parfois pas vu comme une source de solutions par l'aidant.

Centraliser les aides disponibles, car les aidants ignorent fréquemment leur existence.

Maintenir autant que possible une relation thérapeutique directe avec l'être aidé, afin de mieux comprendre sa souffrance et lui proposer des solutions adaptées.

FIGURE 3. Recommandations pratiques pour le médecin généraliste



RÉFÉRENCES

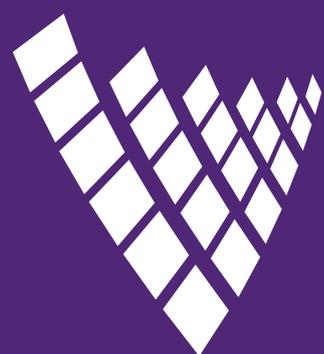
1. Wutz I. European Charter for Family Carers: Family Carers – Support [Internet]. Brussels (Belgium): COFACE Disability; 2017 Oct 12 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <http://www.coface-eu.org/disability/european-charter-for-family-carers/>.
2. Demarest S. Aide informelle. Dans : Charafeddine R, Demarest S (éd.). Enquête de santé 2013. Rapport 4 : Environnement physique et social. WIV-ISP, Bruxelles, 2015.
3. Pinquart M, Sörensen S. Differences between caregivers and non caregivers in psychological health and physical health: a meta-analysis. *Psychol Aging*. 2003 Jun;18(2):250-67. Review. PubMed PMID: 12825775.
4. King AC, Oka RK, Young DR. Ambulatory Blood Pressure and Heart Rate Responses to the Stress of Work and Caregiving in Older Women. *J Gerontol*. 1994 Nov;49(6):239–245.
5. Crutzen C. Conférence sur le thème des aidants proches : implications, besoins et soutien ; 03 octobre 2019 ; Bruxelles, Locaux de la Mutualité Chrétienne.
6. Cès S, Flusin D, Schmitz O, Lambert A-S, Pauwen N, Macq J. Les aidants proches des personnes âgées qui vivent à domicile en Belgique : un rôle essentiel et complexe. Étude de données. Bruxelles : Fondation Roi Baudouin ; décembre 2016. 138 p.
7. Paillé P. L'analyse par théorisation ancrée. *Cahiers de recherche sociologique*. 1994;(23): 147- 181.
8. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *The Gerontologist*. 1980 Dec;20(6):649–55.
9. Santos-Eggimann B, Zobel F, Bérod A. Functional status of elderly home care users: do subjects, informal and professional caregivers agree? *J Clin Epidemiol*. 1999 March;52(3):181-186.
10. Bonsang E, Bordone V. The effect of informal care from children on cognitive functioning of older parents. *Netspar Discussion Paper No. 01/2013 Jan-008*.
11. Smerglia VL, Deimling GT. Care-related decision-making satisfaction and caregiver well-being in families caring for older members. *Gerontologist*. 1997 Oct;37(5):658-65.
12. Anthierens S, Willemse E, Remmen R, Schmitz O, Macq J, Declercq A et al. Mesures de soutien aux aidants proches – Une analyse exploratoire. Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) ; 5 juin 2014. 48 p. KCE Reports 223Bs. D/2014/10.273/38.
13. Loi du 17 mai 2019 établissant une reconnaissance des aidants proches. Numac : 2019203027. Publié le : 2019-07-02. Récupéré de http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2019051736, le 05/10/20.
14. Clément S, Drulhe M. De l'offre rationalisée à une demande polymorphe. Dans : *Vieillir dans la ville*. L'Harmattan. Paris ; 1992. p. 62-85.
15. Schulz R, Sherwood PR. Physical and mental health effects of family caregiving. *Am J Nurs*. 2008 Sep;108(9 Suppl):23-7; quiz 27.
16. <https://www.aidantsproches.brussels/> [Web page] (consulté le 15/05/20)
17. Fantino B, Wainsten J-P, Bungener M, Joublin H, Brun-Strang C. Représentations par les médecins généralistes du rôle de l'entourage accompagnant le patient. *Santé Publique*. 2007/3 Vol. 19 ; p. 241 à 252.
18. Bianchi M, Flesch LD, Alves EV, Batistoni SS, Neri AL. Zarit Burden Interview Psychometric Indicators Applied in Older People Caregivers of Other Elderly. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016 Nov 28;24:e2835.

AFFILIATIONS

1. Médecin généraliste en formation, UCL
2. Neuropsychologue, CHU Brugmann
3. Médecin généraliste, CAMG UCL

CORRESPONDANCE

DR. SÉGOLÈNE DE ROUFFIGNAC
UCLouvain
Centre Académique de Médecine Générale
Tour Laennec +1
Avenue Hippocrate 57 bte B1.57.02
B-1200 Bruxelles
segolene.derouffignac@uclouvain.be



Xarelto[®]

rivaroxaban



The



Xarelto[®]

rivaroxaban team

says thank you to all
health professionals!



Science for a **better life**

Les 'NSP' - nouvelles substances psychoactives

Tableaux cliniques et recommandations de prise en charge immédiate

Alexandra Serpe ⁽¹⁾, Mathieu Bonnet ⁽²⁾, Germain Laubier ⁽²⁾, Magdalini Polikipis ⁽²⁾, Marie Belleflamme ⁽²⁾

The 'NPS' - new psychoactive substances
Clinical presentations and management recommendations

Over the past twenty years, the European drug market has turned out to become more complex because of the emergence of new psychoactive substances (N.P.S). The N.P.S designation refers to new synthetic drugs that are designed to mimic the effects of the so-called standard drugs, such as heroin, cannabis, cocaine, as well as others. Though being similar, the clinical features of N.P.S are inherently more complex to deal with because of their ability to act on different receptor types.

The treatment remains symptomatic owing to the lack of antidotes or quick identification tests. The identification, evaluation, and evolution of the patient at risk of instability primarily guide the treatment.

KEY WORDS

New synthetic drugs, designer drugs, legal highs, clinical presentation, treatment, management

Ces vingt dernières années, de 'Nouvelles Substances Psychoactives - NSP' sont apparues sur le marché européen de la drogue et leur consommation tend à croître dans la population. Le groupe des 'NSP' comprend des drogues synthétiques, modifiées chimiquement à partir des drogues 'classiques' : héroïne, cannabis, cocaïne, amphétamine. Elles peuvent agir simultanément sur différentes catégories de récepteurs et induire ainsi des tableaux cliniques complexes.

La prise en charge de ces intoxications repose sur l'adage 'traiter le patient, non le poison', et est principalement symptomatique compte tenu de l'absence de test diagnostique spécifique et rapide, et de l'absence d'antidotes. L'identification de l'intoxication, l'évaluation clinique et paraclinique et l'évolution du patient guident les traitements.

What is already known about the topic?

The new psychoactive synthetic substances (N.P.S) are novel recreational drugs that are synthesized from traditional drugs. Though they are still poorly known, they are currently attracting the attention among healthcare providers because of their complex clinical presentation and high toxicity potential.

Que savons-nous à ce propos ?

Les nouvelles substances psychoactives (NSP) sont des molécules récréatives créées récemment à partir des drogues traditionnelles. Leurs usages et intoxications sont croissantes, méritent d'être connues des soignants à cause de leurs potentiels toxiques élevés et leurs tableaux cliniques complexes.

What does this article bring up for us?

This article depicts new synthetic drugs based on current scientific knowledge. The increasing consumption rate in Europe, differences between N.P.S and traditional drugs, and optimal management by the clinicians will similarly be discussed.

Que nous apporte cet article ?

Cet article dresse un portrait actuel des drogues de synthèse 'NSP'. L'état de leur consommation sur le sol européen, la différence avec les drogues traditionnelles et la prise en charge médicale sont abordés.

INTRODUCTION

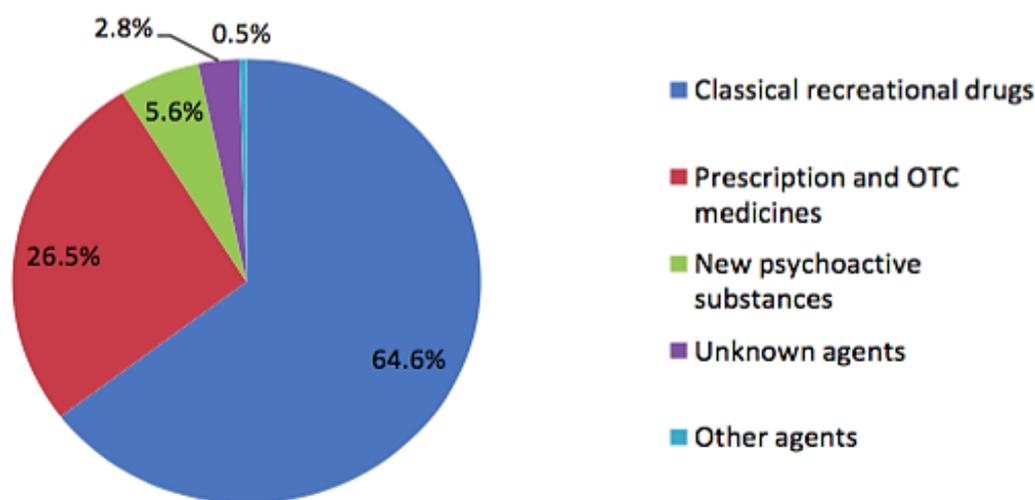
Les intoxications par des drogues illicites représentent 0,3% de l'ensemble des admissions dans les services d'urgence (1). Elles constituent un défi clinique et logistique pour les soignants.

Les Nouvelles Substances Psychoactives (NSP) ont fait leur apparition il y a une vingtaine d'années.

Elles induisent des cliniques complexes, qui varient selon la molécule et la dose. Le recours croissant à une poly-consommation de substances différentes complique les tableaux cliniques (2). Les intoxications par des drogues 'classiques' (cannabis, cocaïne, amphétamines, héroïne, MDMA) restent cependant les plus fréquentes (1) (Figure 1).

FIGURE 1. Type de drogues rapportées dans 5529 intoxications enregistrées dans 14 centres d'urgences européens

Types de drogues rapportées (N=8709)



Rapport Final du Projet Euro-DEN (Réseau Européen des Situations d'Urgence Associées aux Drogues) Mars 2015

**Illustration reproduite avec consentement de l'auteur ©, Final report of the European Drug Emergency Network (Euro-DEN), Mars 2015*

Au cours des cinq dernières années, 1299 articles y ont été consacrés et publiés. Cet article de synthèse revoit la littérature médicale sur les NSP, pour identifier et classer ces substances, ensuite pour appréhender les pistes de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

DÉFINITION

L'appellation NSP désigne l'ensemble des nouvelles drogues synthétiques proches par leurs effets des drogues 'classiques' (DC), non identifiées comme stupéfiants par des autorités législatives et/ou internationales. Cette absence de reconnaissance et de cadre légal complique les règles d'interdiction de leurs production et consommation. Certaines NSP sont vendues via internet ou dans des commerces de psychotropes végétaux ('smartshops'), présentées comme des compléments alimentaires, ou comme des produits chimiques 'not for human consumption' – d'où le nom anglais de 'legal highs' (2). Elles portent généralement des noms exotiques : Pandora box, Annihilation, Buddha blues, ... (Tableau 1).

Les manipulations chimiques des drogues classiques de base modifient la pharmacocinétique et les effets

sur les récepteurs-cibles. Certaines modifications structurelles procurent une capacité d'action sur des récepteurs différents, modifiant la clinique attendue. L'identification des molécules est complexe et coûteuse, via des chromatographies de liquide et des spectrométries de masse, non réalisées dans les laboratoires de routine (3).

Les NSP connaissent depuis une vingtaine d'années une forte croissance (2) (Figure 2). Elles ont été recensées par l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) : on en dénombre actuellement plus de 730 (2). Depuis 10 ans, les molécules se succèdent à un rythme élevé sur le marché, échappant aux contrôles sanitaires et juridiques. Lorsqu'une NSP est identifiée et interdite elle est rapidement remplacée par de nouveaux produits (2).

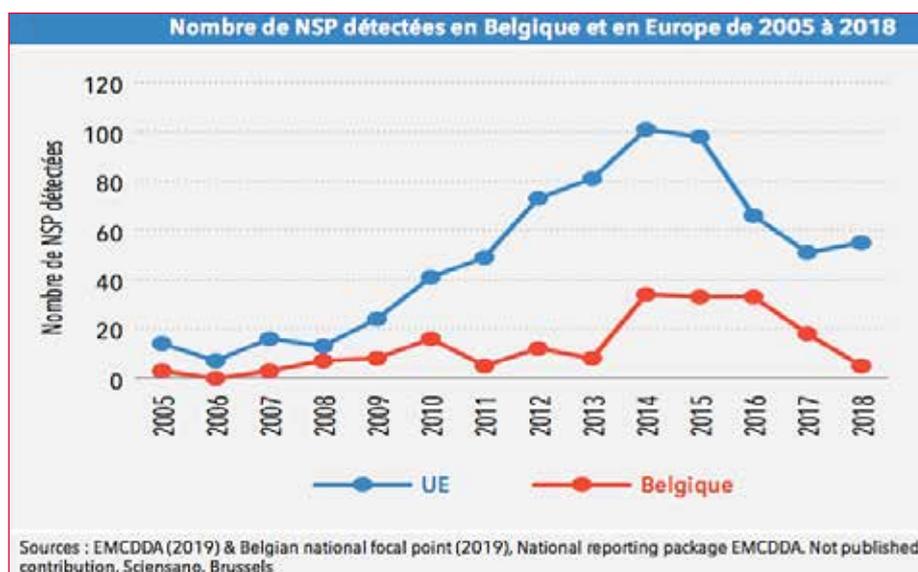
La consommation des NSP est peu documentée et évaluée en Europe : manque d'identification par des tests toxicologiques, méconnaissance du public, méthodes de récoltes épidémiologiques inadaptées. Il existe probablement un sous-recensement du phénomène.

En Belgique, 8% des 15-24 ans ont déjà expérimenté une nouvelle drogue de synthèse (2,4).

TABEAU 1. LES 'NSP'

Catégorie	Sous-classes	Noms chimiques	Noms commerciaux	Drogues 'classiques'
Stimulants	Cathinones synthétiques	mephedrone, methylone, butylone,..	Sels de bains, Vanilla sky, Ivory wave, Meow-meow,..	cocaïne, méthamphétamine, amphétamines, MDMA, MDEA, MDA
	Pipérazines	TFMPP, 1- benzylpipérazine , métachlorophénylpipérazine,...	Herbal ecstasy, Rapture, Legal X,...	
	Phenylethylamines	2C-B, 25I-NBOMe, 25B-NBOMe ,...	Performax, Erox, Nexus,..	
Cannabinoïdes		JWH-018, HU-210, CP-47, MDMB-fubinaca, CP47, AM-630, apica, apinaca, ...	Spice, Scooby Snax, Yucatan fire, K2,..	cannabis
Opioides		carfentanil, ocfentanyl, AH-7921, MT-45, U-47700, U-50488...	Gray death, Pink, Serial killer,...	héroïne, méthadone, codéine, fentanyl
Dépresseurs		GHB/GBL, clonazepam, etizolam, pyrazolam, flubromazepam,...		benzodiazépine, alcool
Psychédéliques		NO, psilocine, methoxetamine, 2CB fly, mescaline, proscaline,...		LSD, psilocibine, mescaline, DMT, ketamine, PCP

FIGURE 2. Nombre de NSP détectées chaque année en Europe et en Belgique entre 2005 et 2018.



On notera l'inflexion de la courbe depuis 2015, peut-être suite aux interdictions émises et les sanctions par l'UE des laboratoires clandestins producteurs. Sciensano 2019 (2).

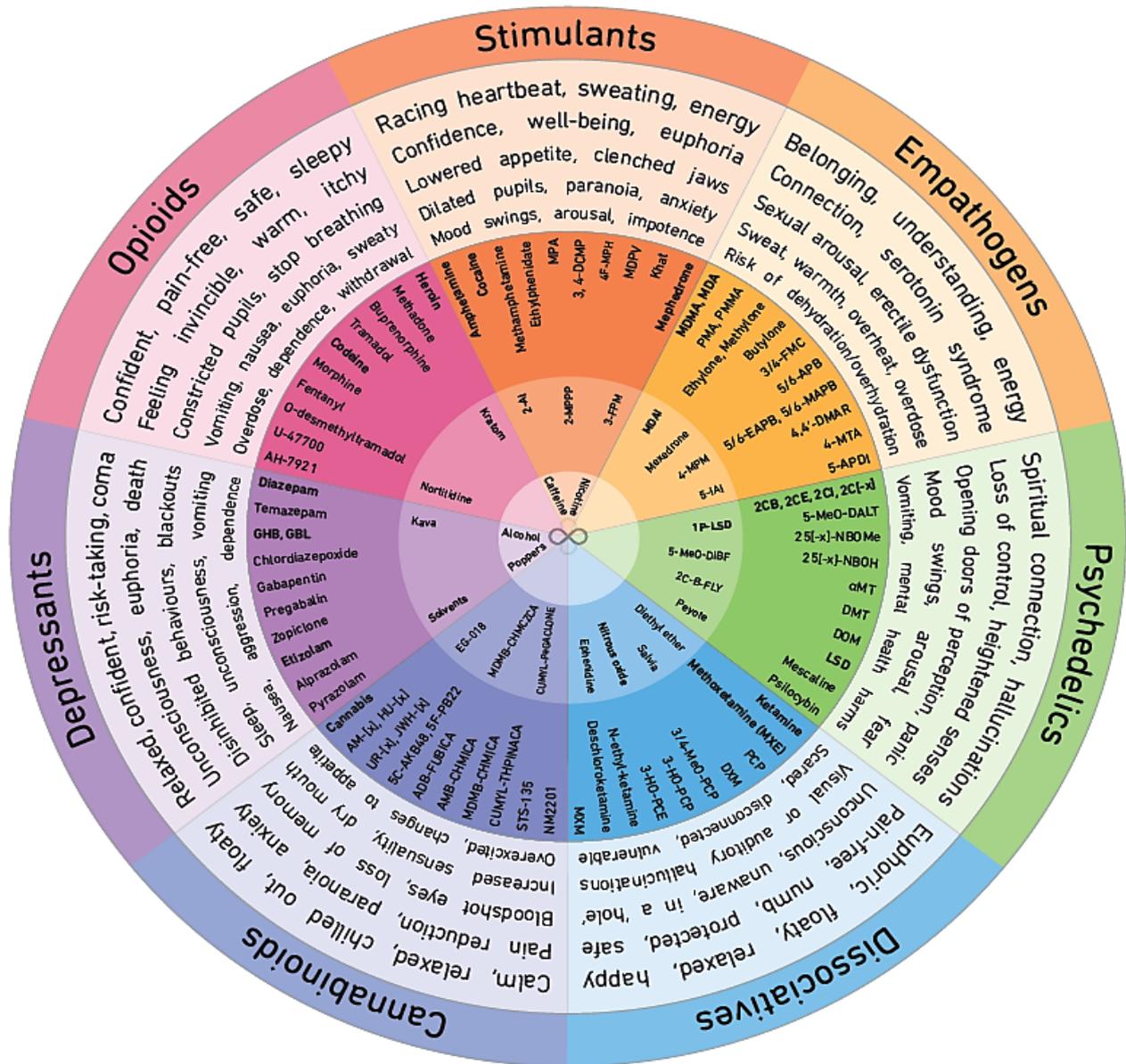
* Illustration reproduite avec consentement de l'auteur, Database Belgian Early Warning System Drugs, Sciensano, 2020. ©

LES NSP EN PRATIQUE CLINIQUE

Une façon d'illustrer et approcher la grande diversité des NSP et leurs effets est de parcourir la 'drugwheel'

qui propose une classification des effets recherchés par le consommateur – même s'il existe de fréquents chevauchements entre les effets des drogues (Figure 3).

FIGURE 3. Classification des drogues selon la Drug wheel®

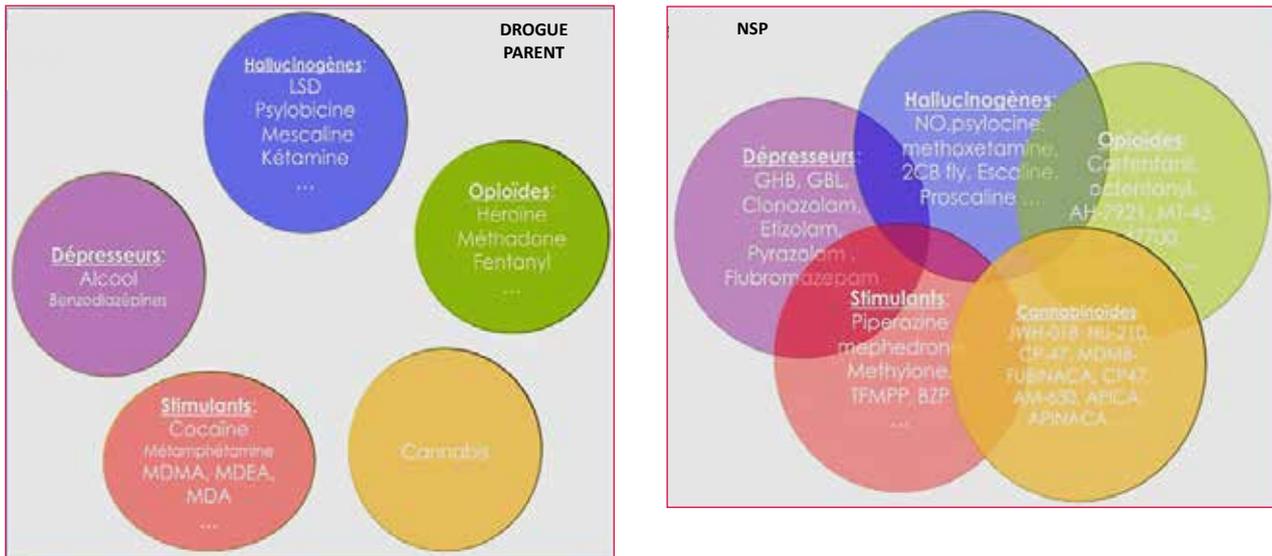


* Figure reproduite avec consentement de l'auteur, Mark Adley, www.thedrugswheel.com/?page=licence, 2018

Les symptômes causés par les NSP sont proches de ceux des DC dont elles sont dérivées. Le nombre croissant de molécules nouvelles rend la description détaillée de chacune illusoire. Contrairement aux effets des drogues 'classiques' les effets des NSP

s'entremêlent (figures 4.1 et 4.2), une NSP peut causer des tableaux toxiques mixtes, parfois inattendus, compliquant d'autant le diagnostic toxicologique précis et la gestion des intoxications (1).

FIGURE 4.1 ET 4.2. Exemples de classification des drogues mères et des drogues filles



La complexité des NSP provient de la disparition des frontières séparant habituellement les classes de drogues (A. Serpe, 2020)

Il existe différentes catégorisations des NSP : selon la classe chimique, la structure chimique, l'effet recherché l'activité sur les récepteurs biologiques. Par exemple, les phénéthylamines de base peuvent être modifiées en amphétamine, MDMA, et en lethoxetamine dont les effets sont respectivement plutôt stimulants, entactogènes ou hallucinogènes (5).

Il est proposé également de grouper les drogues en 'syndromes toxiques' ou 'toxidromes' (6). La connaissance des toxidromes et leur identification (particulièrement dans les situations d'urgence) guide le clinicien dans l'identification présumée de la drogue en cause et permet des prises en charge adaptées. Nous choisissons de focaliser notre attention sur 5 classes de drogues, comme illustré dans le tableau 1 : les dépresseurs, les opioïdes, les stimulants, les psychédéliques, les cannabinoïdes.

CLINIQUES DES INTOXICATIONS PAR LES NSP SELON LES TOXIDROMES

LES DÉPRESSEURS

Sont regroupés dans cette catégorie le **GHB/GBL** et les '**nouvelles benzodiazépines**'. Ces molécules agissent sur les récepteurs GABA-ergiques (7). L'admission dans un service des urgences est généralement la conséquence d'une hypotonie, une dépression respiratoire, un coma.

Le 'GHB' (gamma hydroxybutyrate), était utilisé anciennement en anesthésie. Il est décelable dans les urines au cours des douze heures suivant l'utilisation, plus ensuite. La marge thérapeutique

est étroite rendant le surdosage fréquent. Les cas mortels sont rapportés principalement en cas de poly-intoxications (association fréquente avec l'alcool et les benzodiazépines). Son usage est adopté dans les milieux festifs pour ses effets d'euphorie, de relaxation et désinhibition, de stimulation de la libido, d'amplification des sensations. Il est utilisé également à visée criminelle sexuelle d'où son appellation 'drogue du viol'. La prise en charge de l'intoxication est symptomatique.

Le 'GBL' (gamma butyrolactone) est un solvant qui entre dans la composition des peintures et est utilisé pour le nettoyage et l'entretien des carrosseries. Il est ainsi très accessible et bon marché. Dans l'organisme le GBL est métabolisé en GHB (3, 8).

Les 'nouvelles benzodiazépines' (pirazolam, flubromazepam, ...) sont disponibles sur le net – contrairement aux benzodiazépines 'classiques'. Leurs profils pharmacologiques sont peu connus, elles exposent le consommateur à des surdosages et des effets indésirables méconnus. En cas d'intoxication grave, le flumazenil peut être utilisé comme antidote – de courte durée (7).

LES OPIOÏDES DE SYNTHÈSES

Ce sont des analogues semblables aux dérivés de la phénylpiperidine (fentanyl, piritramide) et autres dérivés stupéfiants (mitragynine, desomorphine,...) (9). Ils agissent sur les récepteurs opioïdes (notamment le « μ »). Leur usage très libéral est à l'origine d'un problème de santé publique majeur aux États-Unis et en Scandinavie. Certaines molécules n'ont pas reçu de dénomination claire et sont désignées par leurs noms de brevet (AH-7921, MT-45, U-50488, ...).

Le toxidrome comprend la triade classique des opioïdes : une altération de la conscience, un myosis serré, une dépression respiratoire susceptible de causer un arrêt respiratoire (7-9). Par rapport à la morphine, molécule de référence, les opioïdes présentent fréquemment un délai d'action modifié et une affinité accrue pour les récepteurs-cibles – jusqu'à 2000 fois plus spécifiques. La dépression respiratoire est rapide et sévère, d'où un recours fréquent à l'assistance respiratoire (10) (9) et à des doses élevées de l'antidote naloxone, au-delà des doses habituellement recommandées (9). D'autres symptômes comme une perte d'audition et une ototoxicité sont rapportés, parfois définitifs – notamment avec le MT-45 (11). Des cas de sevrage avec délirium sont rapportés, traités efficacement avec les opioïdes classiques utilisés en clinique (12).

Le diagnostic reste difficile : les laboratoires disposent rarement de test ELISA pour le fentanyl, et ce test ne réagit pas systématiquement de manière croisée avec les dérivés synthétiques fentanyliques.

LES STIMULANTS

Ces NSP sont apparentées aux amphétamines, cocaïne et MDMA. Ce groupe comprend les cathinones, tryptamines et piperazines de synthèse. Nous nous intéresserons particulièrement *aux cathinones synthétiques* (ex methylone, butylone, mephedrone).

Les cathinones de synthèses sont inspirées de la cathinone et cathine, substances naturelles extraites du khat (*Catha Edulis*). Elles entraînent une stimulation du système nerveux central par une inhibition de la recapture et une stimulation de la libération des neurotransmetteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et adrénérgiques, favorisant et exacerbant les contacts sociaux et les sensations. Elles s'administrent principalement par voie nasale – des utilisations orale, veineuse ou rectale ont été décrites. Leur durée d'action est très variable, en moyenne entre 2h et 4h (13).

L'agitation est la cause principale d'admission dans un service des urgences. Le surdosage peut mener à un tableau clinique floride comprenant une hyperthermie, une rhabdomyolyse, une acidose et des troubles électrolytiques (hyponatrémie principalement), des convulsions, une ischémie voire un œdème cérébral, une ischémie myocardique (syndrome coronarien aigu, arythmies), un collapsus cardio-respiratoire, une défaillance multisystémique, une agitation psychomotrice et des syndromes psychiatriques (paranoïa, hallucinations, ...).

Selon une étude américaine, 21% de ces intoxications admises dans les services des urgences nécessitaient une prise en charge de type 'soins intensifs' (14). Il n'existe pas d'antidote, le traitement est symptomatique : gestion de l'hyperthermie, des troubles électrolytiques, métaboliques, cardiaques,

neurologiques, psychiatriques (13).

LES PSYCHÉDÉLIQUES

Les NSP psychédéliques (ex: lethoxetamine, 2CB fly, ...) sont dérivées de la psilocybine, du LSD, de la ketamine. Elles agissent principalement sur le système sérotoninergique par le biais des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, ont des propriétés hallucinogènes et antidépressives. Elles entraînent le plus souvent des troubles psychiques, surtout chez les sujets ayant des troubles de la personnalité ou des antécédents psychiatriques : crises d'angoisse, délires aigus, désinhibition, troubles du comportement. Sur le plan somatique on observe des crises d'épilepsie, de l'hyperthermie, de la rhabdomyolyse, des syndromes sérotoninergiques (15). La morbidité et la mortalité sont principalement le fait de conduites à risque et des lésions qu'elles entraînent : mises en danger, accidents de la circulation, chutes (16). Des cas de décès inopinés avec collapsus brusque ont été rapportés également (17).

LES CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE (CS)

Les cannabinoïdes de synthèse 'CS' sont les NSP les plus fréquemment consommées. Leurs noms dérivent des laboratoires qui les ont créés ou de leur composition chimique (ex : *JWH-018*, *HU-210*, *APINACA*,...). Ils sont inhalés (cigarette, pipe à eau) ou ingérés ('space-cake'). Ils sont plus puissants que le cannabis via une affinité aux récepteurs endocannabinoïdes 2 à 100 fois supérieure. Les premiers effets apparaissent dans les minutes qui suivent l'inhalation, avec un pic d'action entre 2 et 5 heures et disparaissent habituellement en 24 heures. Mais certains CS induisent des tableaux psychiatriques au long cours (plusieurs semaines). On décrit également des troubles métaboliques : effets sympathicomimétiques, troubles glycémiques et de la kaliémie.

Les consommateurs consultent principalement pour des états d'agitation ou de panique. Le tableau toxicologique est complexe et plus imprévisible que celui du cannabis. On observe une toxicité exacerbée sur les plans cardiovasculaire (syndrome coronarien aigu, arythmies, ischémie cérébrale, insuffisance rénale), neurologique (convulsions, AVC, coma), psychologique (idées et démarches suicidaires, agitation extrême, psychose) (13) (18). Il n'y a pas d'antidote disponible. Il existe des antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes (rimonabant) qui renverseraient certains effets(19) : leur utilisation est actuellement à l'étude.

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE

Compte tenu de l'absence de tests diagnostiques rapides en première ligne, la gestion d'une intoxication aux NSP privilégiera l'abord

'toxicodromique'. L'observation clinique initiale et le monitoring seront les pierres angulaires de la prise en charge thérapeutique : une approche clinique par systèmes, la surveillance et la recherche active des complications potentielles via un recours à un monitoring continu clinique et paraclinique : pouls, pression artérielle, fréquence respiratoire, saturation artérielle en oxygène, température, glycémie, électrique et biologique.

ÉVALUATION PRIMAIRE

L'identification précoce d'un patient à risque de détérioration est primordiale. L'examen clinique systématique se fera selon les recommandations de l'Advanced Life Support (20) (ERC®) (Tableau 2) :

Une anamnèse et/ou une hétéroanamnèse déterminera éventuellement les substances consommées : nature, heure et quantités. Une fouille des effets personnels doit être envisagée.

TABLEAU 2. Algorithme ABCDE selon l'ALS

A–Airways	Vérification de la perméabilité des voies aériennes : obstruction par corps étrangers, relâchement mandibulaire et glottique, sécrétions,...
B–Breathing	Recherche des signes d'insuffisance respiratoire : hypoxie, tirage, anomalie auscultatoire, désaturation, tachypnée, bradypnée, apnée,...
C–Circulation	Recherche d'instabilité hémodynamique : pouls filant, choc et marbrures, hypotension artérielle,...
D–Disability	Vérification de l'état de conscience : réponses aux stimulations (Glasgow Coma Scale), status et réflexe pupillaires, mobilisation des 4 membres, glycémie, gazométrie
E–Exposure	Examen somatique complet et systématique, recherche de lésions traumatiques

BILAN COMPLÉMENTAIRE

Les examens complémentaires doivent être

rapidement réalisables et accessibles à partir de la salle d'urgences (tableau 3).

TABLEAU 3. Examens complémentaires – à répéter si nécessaire

Compléments	Objectifs
ECG	Recherche des signes de souffrance myocardique, d'arythmie, d'allongement de l'intervalle QTc
Glycémie	Recherche et traitement d'une hypoglycémie, maintien d'une normoglycémie
Biologie	Recherche de troubles électrolytiques, rhabdomyolyse, atteinte hépatique, atteinte rénale, souffrance myocardique aiguë
Gazométrie	Recherche d'une acidose métabolique, lactique, respiratoire
Toxicologie	Recherche des drogues 'classiques' dans le sang et les urines : recherche de polyconsommation et cross-matching éventuel avec des drogues de synthèse
CT cérébral	En cas de traumatisme cérébral, discordance entre les tableaux clinique et toxique

TRAITEMENT

Si l'état de conscience du patient le permet (ou après sécurisation des voies aériennes), l'administration orale et précoce (dans la première heure après l'ingestion) de **charbon actif** diminuera l'absorption et ainsi la survenue d'effets indésirables. Il n'existe pas de traitement spécifique pour la majorité de ces intoxications (1).

Après l'ABCDE (tableau 4), le traitement sera dicté par les symptômes : convulsions et agitation seront traitées par des benzodiazépines ou barbituriques. Le recours aux neuroleptiques en cas d'agitation

extrême demande une vérification préalable de l'ECG et de l'intervalle QTc : les neuroleptiques ont un effet potentiel d'allongement du QTc, vasodilatateur et épiléptogène. Le traitement maintiendra ou restaurera une normoglycémie, une normothermie, un équilibre électrolytique. Une volémisation intraveineuse est la règle, particulièrement en cas de rhabdomyolyse – elle nécessite dans ce cas une alcalinisation active. Les thérapies de support intensif (respiratoire, hémodynamique, recours à l'oxygénation extracorporelle – ECMO, à la dialyse - CVVH) seront mises en œuvre selon l'évolution.

TABLEAU 4. Traitement suivant I ABCDE

A–Airway	lever les éventuelles obstructions, instrumentalisation des voies aériennes
B–Breathing	oxygène, assistance ventilatoire (non invasive ou invasive), aérosols
C–Circulation	volémisation intraveineuse, support vasopresseur, inotropes, circulation extracorporelle
D–Drugs	antidotes si indiqués, correction troubles glycémiqes/ ioniques / métaboliques
E–Environment	Soins de plaies, immobilisation des fractures

Rarement des **antidotes** spécifiques peuvent être administrés, moyennant les précautions liées à leurs pharmacologies et leurs effets secondaires :

- la **naloxone** est administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire pour les intoxications par des opioïdes. La dose habituelle de 0,2mg sera répétée selon la réponse clinique : des doses importantes sont nécessaires pour les molécules NSP plus puissantes. Le clinicien gardera en mémoire les risques d'une inversion brutale des effets opioïdes : sevrage aigu avec agitation, arythmie, convulsions, hypertension artérielle, œdème pulmonaire ;
- le **fluménazil** est envisagé en cas de troubles graves de la conscience chez le patient intoxiqué aux nouvelles benzodiazépines : la documentation à ce sujet se limite actuellement à des rapports de cas isolés.

DISCUSSION

L'usage des NSP se développe en Europe - et en Belgique. Leur consommation est marginale dans notre pays, mais en augmentation. Il manque des données actualisées : elles sont issues principalement d'enquêtes et sondages, les outils épidémiologiques habituels ne sont pas adaptés à l'existence de ces drogues (ex : registres de mortalité et de la police; résumés psychiatriques minimums) (2).

Les effets peuvent être très différents de celui de la drogue classique ou la drogue 'parent' dont elles dérivent. Les modifications chimiques leur permettent d'agir simultanément sur plusieurs récepteurs, de produire des symptômes inattendus et de décupler la durée et l'intensité d'action. La fabrication non standardisée facilite les surdosages (2).

Les NSP provoquent des tableaux toxiques complexes et imprévisibles qui peuvent mener à des dysfonctions organiques multiples et sévères. En l'absence de tests toxicologiques fiables et rapides, on comprend le choix et la valeur d'une prise en charge et d'un monitoring 'cliniques' basés sur les toxidromes présentés par le patient. Néanmoins, la

difficulté d'établir une classification utile à la prise en charge reste un défi. La clinique, les compléments diagnostiques rapides (ECG, biologie), le monitoring et l'évolution guideront les choix thérapeutiques.

Le recours aux quelques antidotes n'est justifié que dans les cas d'urgence aiguë, au prix d'effets secondaires potentiellement sévères.

CONCLUSION

Les NSP sont présents sur le marché belge de la drogue, leur usage est croissant. Leurs effets toxiques sont peu prévisibles, potentiellement très sévères.

La prise en charge des patients intoxiqués par les NSP est un défi, d'autant que les tests toxicologiques sont peu ou pas disponibles, certainement dans des délais courts. L'identification et la détection des molécules, l'étude de leurs effets pharmacologiques et cliniques sont difficiles et fragmentaires.

L'examen clinique initial selon l'ABCDE' et le monitoring continu sont les pierres angulaires de la prise en charge du patient intoxiqué aux NSP. Le clinicien s'appuiera sur le sens clinique et les données paracliniques de base pour l'identification des toxidromes et pour guider la thérapeutique.

Actuellement, le plus important est « traiter le patient, non le poison ».

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Face à une intoxication aux NSP, le clinicien veillera à 'traiter le patient, non le poison'.

L'identification toxicologique rapide en première ligne est inexistante. Le clinicien s'appuiera sur son sens clinique et sa connaissance des toxidromes, et appliquera un traitement symptomatique selon les algorithmes 'ABCDE'.

Note : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Addiction, E.M.C.f.D.a.D., Hospital emergency presentations and acute drug toxicity in Europe: update from the Euro-DEN Plus research group and the EMCDDA. Publications Office of the European Union, 2016: p. 9.
2. Stévenot C, M.I.H., Tableau de l'usage des drogues et ses conséquences socio-sanitaires en région de Bruxelles-Capitale. 2019.
3. Armenian P, *et al.*, Intoxication from the novel synthetic cannabinoids AB-PINACA and ADB-PINACA: A case series and review of the literature. *Neuropharmacol.* 2018; 134(Pt A): 82-91.
4. Social TP. Flash Eurobarometer 401, young people and drugs. 2014, Commission européenne: Luxembourg.
5. Johnson MW, *et al.* The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacol.* 2018. 142: 143-166.
6. Hachelaf MCG, Danel V. Les toxidromes. *Réanimation.* 2006; 15(5): 364-9.
7. Moosmann B, V.A. Designer Benzodiazepines: Another Class of New Psychoactive Substances. *Handbook of Experimental Pharmacology* 252, 2018: p. 383-410.
8. Gérome C, C.c.C. Surdoses de GHB/GBL : mise en perspective et état des lieux des données récentes. *Observatoire français des drogues et des toxicomanies*, 2018. NOTE N° 2018-01.
9. Ventura L, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Opioids in the Frame of New Psychoactive Substances Network: A Complex Pharmacological and Toxicological Issue. *Curr Mol Pharmacol.* 2018; 11(2): 97-108.
10. Patil Armenian , K.T.V., Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review 2018. Volume 134, Part A: p. 121-132.
11. Helander A, M.B.a.O.B., MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness *Clin Toxicol.* 52:8: 901-904.
12. Rambaran KA *et al.* AH-7921: A review of previously published reports. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018; 31(3): 303-306.
13. Graddy R, Buresh ME, Rastegar DA. New and Emerging Illicit Psychoactive Substances. *Med Clin North Am.* 2018; 102(4): 697-714.
14. Spiller HA, *et al.* Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49(6): 499-505.
15. Bosak A, LoVecchio F, Levine M. Recurrent seizures and serotonin syndrome following "2C-I" ingestion. *J Med Toxicol.* 2013; 9(2): 196-8.
16. Matthew WJ, R.R.G., Hendricks P.S.c , Henningfield JE, The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances. *Act Neuropharmacol.* 2018; 142: 143-166.
17. Zawilska, JB, Kacela M, Adamowicz P. NBOMes-Highly Potent and Toxic Alternatives of LSD. *Front Neurosci.* 2020; 14: 78.
18. Freund SA, Banning AS. Synthetic cannabinoids: A review of the clinical implications of a new drug of choice. *JAAPA.* 2017; 30(11): 1-4.
19. Pacher P, *et al.* Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(3): 151-166.
20. Ballance J, H.D.e.a., Réanimation Cardio-Pulmonaire Avancée- Directives ERC édition 2015. European Resuscitation Council, 2015.

AFFILIATIONS

1. Service des urgences, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
2. Service des urgences, Clinique Saint-Jean, B-1000 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR. ALEXANDRA SERPE
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service des urgences
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
alexandra.serpe@gmail.com

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.

Fiasp® 100 units/mL, FlexTouch® solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL**, Penfill® solution for injection in cartridge. **Fiasp® 100 units/mL**, solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). **Fiasp FlexTouch:** One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Fiasp Penfill:** One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Fiasp vial:** One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch) or in cartridge (Penfill) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above. **Posology and method of administration:** **Posology:** Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults, adolescents and children may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. The early onset of action must be considered when prescribing Fiasp. **Important:** Patients with type 1 diabetes mellitus: The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on the individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. **SPECIAL POPULATIONS: Elderly patients (> 65 years old):** The safety and efficacy of Fiasp have been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. **Renal and hepatic impairment:** Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** Fiasp can be used in adolescents and children from the age of 1 year. There is no clinical experience with the use of Fiasp in children below the age of 2 year. Fiasp is recommended to be administered prior to the meal (0-2 minutes), with the flexibility to administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about the meal intake. **TRANSFER FROM OTHER INSULIN MEDICAL PRODUCTS:** Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under strict medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medical products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Method of administration:** **SUBCUTANEOUS INJECTION:** Fiasp is recommended to be administered subcutaneously by injection in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart® cartridge should be used. **Administration with a reusable insulin pen:** The cartridge (Penfill) is designed to be used with Novo Nordisk reusable insulin pens and NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist injection needles for subcutaneous injection only.

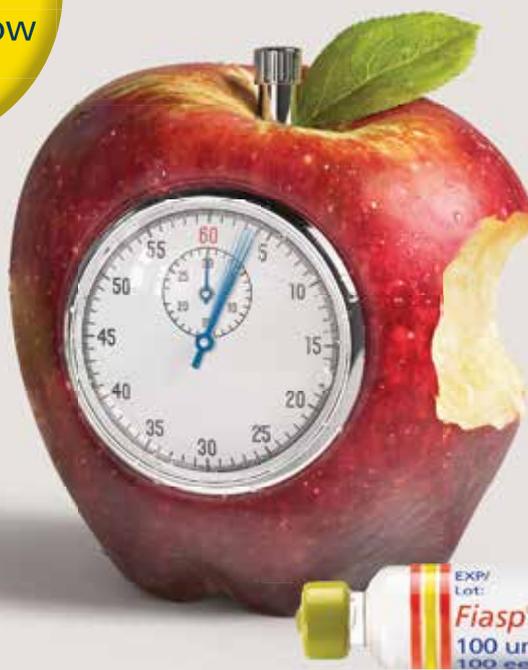
If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart cartridge should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). **CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION (CSII):** Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance

		Public Price	Patient price (AF)
FlexTouch®	10 x 3 ml	€ 77,69	€ 0
Penfill®	5 x 3 ml	€ 39,06	€ 0
Vial	1 x 10 ml	€ 25,21	€ 0
PumpCart®	5 x 1.6 ml	€ 23,93	€ 0

with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Important:** Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications:** hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** **Summary of safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on data from 6 completed therapeutic confirmatory trials in adults. **Very common:** hypoglycaemia. **Common:** allergic skin manifestations, injection/infusion site reactions. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy. **Not known:** anaphylactic reactions, cutaneous amyloidosis (from postmarketing sources). **Description of selected adverse reactions:** **Allergic reactions:** Allergic skin manifestations reported with Fiasp (1.8% vs. 1.5% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.3% for comparator). **Hypoglycaemia:** Hypoglycaemia may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. The symptoms of hypoglycaemia usually occur suddenly. They may include cold sweats, cool pale skin, fatigue, nervousness or tremor, anxiousness, unusual tiredness or weakness, confusion, difficulty in concentration, drowsiness, excessive hunger, vision changes, headache, nausea and palpitation. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipostrophy) and cutaneous amyloidosis may occur at the injection site and delay local insulin absorption. Lipodystrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.5% vs. 0.2% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the given injection area may help to reduce or prevent these reactions. **Injection/infusion site reactions:** Injection site reactions (including rash, redness, inflammation, pain and bruising) were reported in patients treated with Fiasp (1.3% vs. 1.0% in comparator). In patients using CSII (N=261): Infusion site reactions (including redness, inflammation, irritation, pain, bruising and itching) were reported in patients treated with Fiasp (10.0% vs. 8.3% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment. **Paediatric population:** Safety and efficacy have been investigated in a therapeutic confirmatory trial in

The **Fiasp**® family is growing again

NEW
PumpCart® now available



From the first bite

Compatible with the Accu-Chek® Insight insulin pump and mylife™ YpsoPump®

A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®^{1,2}



* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).¹

1. SmPC Fiasp®, Sep-2020.

2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes.

Clin Pharmacokinet 2017;56:551–559

Accu-Chek® Insight is a registered trademark of Roche.

mylife™ YpsoPump® is a registered trademark of Ypsomed Group.

Fiasp®
fast-acting insulin aspart

children with type 1 diabetes aged 2 to less than 18 years. In the trial, 519 patients were treated with Fiasp. Overall the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the adult population. Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipostrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Fiasp vs. 1.6% for NovoRapid. **Other special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-atmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 Penfill), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2020.

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

Belgium: Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-atmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 Penfill), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2020.

Fiasp®, FlexTouch®, Penfill®, PumpCart®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

Fistules urétéro-artérielles : mise au point et avancées thérapeutiques.

Revue de la littérature basée sur deux cas cliniques

Michel Bailly¹, Vincent Scavée², Christian Van Ruyssevelt³, Olivier Rahier⁴, Jean-Luc Jorion⁴, Emmanuel Dardenne⁴

Uretero-arterial fistulas: update and therapeutic advances

Literature review based on two clinical cases

Uretero-arterial fistulas (UAFs) are the consequence of a chronic inflammatory process that leads to the weakening of ureteral and arterial walls at the crossing level. In recent years, the number of cases described in the literature has continuously increased. Most UAFs are accounted for by the exposure to several typical risk factors. Clinical suspicion is the key for a rapid diagnosis and appropriate treatment. Management of UAFs has evolved over time, being currently based on an endovascular approach. Despite an improvement in diagnostic and therapeutic techniques, morbidity and mortality remain high.

This work, which is based on two clinical cases with different presentation and management, illustrates the heterogeneity of this pathology, which is often barely understood. In addition, the article proposes a review of the current recommendations on the subject.

KEY WORDS

Uretero-arterial fistula, hematuria, endovascular surgery

Les fistules urétéro-artérielles (FUAs) sont la conséquence d'un processus inflammatoire chronique aboutissant à la fragilisation des parois artérielle et urétérale en regard de leur croisement. Le nombre de cas de FUAs décrits dans la littérature augmente constamment ces dernières années. La plupart de ces fistules sont secondaires à une exposition à un ensemble de facteurs de risque typiques. La suspicion clinique de FUA constitue une étape clé pour assurer un diagnostic rapide et une prise en charge appropriée. Le traitement des FUAs a évolué au cours du temps et repose actuellement sur une approche endovasculaire. Malgré les avancées techniques, tant diagnostiques que thérapeutiques, la morbi-mortalité de ces fistules reste élevée.

Ce travail, basé sur deux cas cliniques dont la présentation et la prise en charge diffèrent fortement, illustre l'hétérogénéité de cette pathologie souvent méconnue et propose une revue des recommandations actuelles à son sujet.

What is already known about the topic?

Uretero-arterial fistulas are rare but potentially life-threatening. Most fistulas are secondary to a set of typical risk factors. Treatment is primarily based on endovascular surgery.

Que savons-nous à ce propos ?

Les fistules urétéro-artérielles sont rares mais potentiellement fatales. Elles sont le plus souvent secondaires à un ensemble de facteurs de risque typiques. Le traitement repose principalement sur la chirurgie endovasculaire.

What does this article bring up for us?

This article reflects the increase in the number of reported cases, illustrates the heterogeneity of the clinical presentation, and underlines the relevance of suspecting clinically a fistula when faced with typical risk factors. It provides a summary of the literature on the subject, including some recent advances that were mainly made in therapeutic management.

Que nous apporte cet article ?

Cet article témoigne de la croissance du nombre de cas décrits, illustre le caractère hétérogène de la présentation clinique et souligne l'importance d'une suspicion clinique face aux facteurs de risque typiques. Il offre un résumé de la littérature sur le sujet avec apport de certaines avancées récentes principalement dans la prise en charge thérapeutique.

INTRODUCTION

Décrites pour la première fois en 1908 par Moschowitz (1), les fistules urétéro-artérielles (FUAs) constituent une entité rare mais potentiellement fatale. La plupart de ces fistules sont secondaires à des facteurs externes entraînant une fibrose et une inflammation des parois urétérale et artérielle. Le symptôme principal des FUAs est l'hématurie. Au vu des conséquences potentielles de la pathologie, la connaissance de l'approche diagnostique et du traitement adapté face aux patients hématuriques présentant des facteurs de risque classiques semble essentielle. La sensibilisation des praticiens et le développement de nouvelles approches thérapeutiques ont permis une diminution significative du taux de mortalité, qui reste toutefois élevé avec des taux variant de 7% à 23% (2-5).

CAS CLINIQUES

CAS N°1

Le premier cas est celui d'une patiente ayant pour antécédent principal une hystérectomie radicale totale élargie selon Wertheim suivie d'une radiochimiothérapie adjuvante à l'âge de 38 ans, pour un carcinome épidermoïde du col utérin. Sept ans plus tard, en 2008, elle avait développé une insuffisance rénale avec mise en évidence d'une atrophie rénale droite et d'une urétéro-hydronephrose gauche. Une sonde JJ gauche avait alors été mise en place, et était remplacée tous les 6 mois. L'un des changements de sonde JJ, en 2009, s'était compliqué d'une perforation vésicale nécessitant le maintien d'une sonde à demeure. En 2010, au vu de la progression de l'insuffisance rénale, une hémodialyse avait été débutée. Une sonde JJ droite avait été mise en place en 2012 suite à un épisode de sepsis urinaire avec dilatation du rein droit. Un mois plus tard, un nouvel épisode de pyonéphrose droite avait motivé la mise en place d'une sonde de néphrostomie. Une néphrectomie droite a finalement été réalisée en 2012, en laissant l'uretère distal en place au vu des antécédents chirurgicaux dans le petit bassin. Quatre jours après l'intervention, la patiente a présenté une hématurie macroscopique avec caillottage responsable d'un choc hémorragique. Le CT scanner mettait en évidence un caillottage vésical massif avec suspicion de réouverture de la perforation vésicale, sans objectiver de saignement actif. Une cystoscopie avec décaillottage a été réalisée, et plusieurs poches de globules rouges ont été transfusées. Au quatorzième jour postopératoire, suite à un deuxième épisode de saignement, une artériographie a été réalisée avec mise en évidence d'une opacification tardive du moignon urétéral droit (Figure 1).

Une fistule urétéro-artérielle en regard de l'artère iliaque commune distale droite étant donc suspectée, un stent couvert a été placé en regard de l'artère iliaque commune et externe avec résolution définitive de l'hématurie.

FIGURE 1. Angiographie objectivant une opacification tardive du moignon urétéral droit



CAS N°2

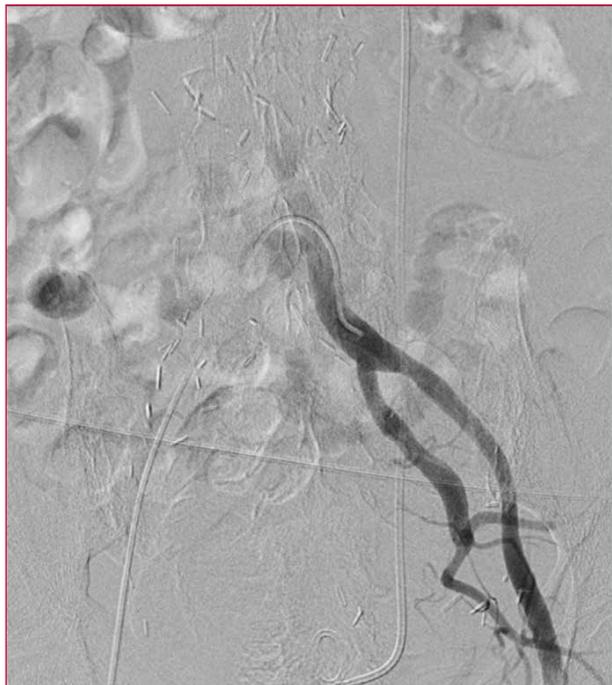
Le second cas concerne une patiente de 79 ans admise aux urgences suite à une chute au domicile dans un contexte de lipothymies et d'hématurie macroscopique. Dans ses antécédents, on note principalement un carcinome séro-papillaire de l'ovaire traité par chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'un débulking chirurgical à l'âge de 68 ans. Suite au développement d'une lymphocèle gauche responsable d'une urétéro-hydronephrose et de plusieurs épisodes de pyélonéphrite, une sonde JJ avait été placée un an après l'intervention et était remplacée annuellement par la suite. Le bilan de cette hématurie avec malaise a mis en évidence une anémie sévère avec caillottage en regard de la vessie et du pyélon gauche sans saignement actif identifié au scanner (Figure 2). Un décaillottage par cystoscopie a donc été réalisé, et plusieurs poches de globules rouges ont été transfusées. Dans les suites, de nouveaux épisodes d'hématurie sévère ont justifié la réalisation d'une artériographie ne permettant pas d'objectiver l'origine du saignement (Figure 3). Une origine rénale étant suspectée, une embolisation de l'artère rénale gauche a été réalisée sans parvenir à contrôler l'hématurie. Il a donc été décidé de réaliser une néphrectomie radicale gauche par laparotomie. En peropératoire, lors de la dissection urétérale, une fistule urétéro-artérielle en regard de l'artère iliaque commune a été mise en évidence. Une néphro-urétérectomie gauche a été réalisée, avec clampage artériel et suture pariétale.

FIGURE 2. Scanner abdominal mettant en évidence un caillottage pyélique et vésical



caillottage intra-vésical (1), la lymphocèle gauche (2) et la sonde JJ gauche (3).

FIGURE 3. Angiographie iliaque gauche n'objectivant pas de trajet fistuleux



DISCUSSION

La majorité des FUA (85%) sont secondaires à une exposition à un ensemble de facteurs extérieurs entraînant une fragilisation tissulaire en regard de la jonction urétéro-artérielle. Les facteurs de risque typiques sont un antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne oncologique ou vasculaire, un traitement par radiothérapie abdomino-pelvienne et la présence chronique d'un stent urétéral (2-7). Les cancers gynécologiques représentent la pathologie

primitive la plus fréquente, suivis des néoplasies colorectales et vésicales (2,5,7).

Les FUA primaires, qui représentent les 15% résiduels, sont dues à une anomalie intrinsèque de la paroi artérielle et/ou urétérale (pseudo-anévrysmes, anévrysmes, malformations vasculaires, vaisseaux aberrants ou fragilité pariétale).

Au vu du faible nombre de cas décrits, l'incidence exacte de la pathologie est difficile à déterminer. Cependant, on note une nette majoration du nombre de cas décrits chaque année. En effet, si seule une trentaine de cas étaient décrits avant les années 1990, on retrouve actuellement environ 150 cas dans la littérature (3,5). Bien que la connaissance croissante de la pathologie et le prolongement de l'espérance de vie sont impliqués, cette majoration semble davantage liée à une exposition plus fréquente aux facteurs de risque. En effet, les avancées en termes de chirurgie et de radiothérapie ont permis une augmentation des indications thérapeutiques, avec pour conséquence inévitable un nombre croissant de patients exposés aux complications qui en découlent (3,6).

Sur le plan tissulaire, le développement d'une FUA est considéré comme étant la conséquence d'un processus inflammatoire et érosif chronique. Au niveau artériel, la chirurgie et la radiothérapie entraînent une ischémie pariétale partielle suite à des lésions micro-vasculaires des vasa-vasorum. En regard du croisement urétéral, cette artère fragilisée pulse sur un urètre qui est lui-même dévascularisé, fixé et rigidifié des suites de la chirurgie, de la radiothérapie et de la présence du stent. Cela mène à une nécrose locale avec formation d'une fistule (2-4). Dans les FUA primaires, la fragilisation structurelle intrinsèque de la paroi urétérale et/ou artérielle joue un rôle majeur. Les études objectivent une prévalence légèrement plus élevée chez la femme (52-59%) (3,7). La majorité des FUA se développent du côté gauche et concernent la portion distale de l'artère iliaque commune, suivie par les artères iliaques externe et interne. Chez les patients présentant une dérivation urinaire, la portion proximale de l'artère iliaque commune et l'aorte abdominale peuvent être impliquées (3,4,7).

Le symptôme typique de FUA est l'hématurie, qui concerne la quasi totalité des patients décrits. Parmi les autres symptômes, on retrouve la rétention urinaire, les symptômes d'infection urinaire et des douleurs lombaires. Certaines FUA sont diagnostiquées suite à la découverte fortuite d'une hydronéphrose ou d'un (pseudo-) anévrysmes en regard d'une artère iliaque (2-7). Le saignement est souvent transitoire et peut varier d'une légère hématurie microscopique à une hématurie sévère, avec développement de troubles hémodynamiques chez 17,8% à 21,3% des patients (5,7). Dans 13,5% des cas, les symptômes sont précipités par le remplacement du stent urétéral (5).

Le caractère non spécifique des symptômes et la nécessité de prise en charge rapide peuvent rendre le processus diagnostique complexe. Van den Bergh *et al.* ont démontré que parmi les 335 mesures diagnostiques engagées pour les 139 patients inclus dans leur étude (2.4 par patient), seules 155 avaient une valeur ajoutée pour le diagnostic de FUA. Or, les études suggèrent une relation inverse entre la durée du délai avant le diagnostic et les résultats cliniques, et les patients qui meurent de FUA sont presque exclusivement ceux dont le diagnostic n'a pas été établi en préopératoire (2,3,6). La suspicion clinique de fistule influence donc réellement le pronostic vital des patients. L'examen de référence pour le diagnostic de FUA est l'artériographie pelvienne (2-8). La visualisation de la fistule peut toutefois être impossible en cas de compression locale par le stent ou par des caillots sanguins, et la sensibilité de l'artériographie varie de 50% à 70% (3-6). En cas d'artériographie négative, l'ajout de manœuvres de provocation aidant à identifier la zone d'extravasation peut être envisagé. Ces manœuvres, réalisées en regard de l'uretère, impliquent la mobilisation du stent urétéral et/ou l'irritation de la zone suspecte par passage répété d'un cathéter lors de l'artériographie. Au vu des risques de saignement liés à ces manipulations, celles-ci requièrent une préparation optimale avec accès aisé au bloc opératoire (3,4,6). Parmi les autres outils diagnostiques, la cystoscopie peut aider en objectivant des caillots en regard de l'orifice urétéral, indiquant le côté du saignement (4,5). La pyélographie rétrograde et/ou prograde a une sensibilité d'environ 50%, et requiert un gradient de pression suffisant de l'uretère à l'artère (3,8). L'urétéroscopie semi-rigide est aussi décrite, mais présente un risque de saignement par mobilisation des caillots obstruant la fistule ou par déchirure de la zone de fistule (6). Enfin, le scanner injecté a une sensibilité de 30% à 50%, et objective souvent un ensemble de signes aspécifiques comme la présence de caillots sanguins au contact de l'uretère, une urétéro-hydronéphrose ou des pseudo-anévrysmes (3,4,6,9,10). Cet examen est donc considéré comme étant modérément utile dans l'algorithme diagnostique (6). La chirurgie exploratrice reste parfois nécessaire en l'absence de diagnostic clair avec suspicion clinique de FUA.

Le traitement des FUAs nécessite une prise en charge des défauts artériel et urétéral. Au niveau des voies urinaires, les options de prise en charge incluent la mise en place d'une néphrostomie ou d'une sonde JJ, une ligature urétérale avec néphrostomie, une résection avec anastomose urétéro-urétérale, une reconstruction iléale ou une néphro-urétérectomie (3-11). Historiquement, le défaut vasculaire était pris en charge par chirurgie ouverte avec ligature vasculaire simple, bypass, embolisation ou réparation vasculaire à l'aide d'une greffe. Le traitement a peu à peu évolué avec développement de techniques

endovasculaires. Décrite pour la première fois en 1965, cette approche permet une couverture de la fistule sans répercussions majeures chez des patients peu éligibles pour une chirurgie du fait de leurs antécédents médico-chirurgicaux. Elle permet également une récupération rapide du flux sanguin chez des patients instables (5,6,9-11). Bien que l'embolisation par coils reste privilégiée dans certains cas de FUA impliquant l'artère iliaque interne, la technique endovasculaire la plus fréquemment utilisée et considérée comme gold standard consiste en la mise en place d'un stent couvert en regard de la fistule (3,4). Les études montrent de bons résultats à court terme avec un haut taux de réussite et peu de récurrence d'hématurie durant la première année (3, 11). En cas de confirmation d'une fistule, le stent peut être placé lors de l'artériographie diagnostique. Les complications principales liées à la mise en place d'un stent sont l'ischémie du membre inférieur, la récurrence de saignement, l'infection du stent, l'ulcération cutanée et les douleurs chroniques (7,10,11). Les données comparant la chirurgie ouverte à l'approche endovasculaire quant aux résultats au long cours sont rares. Malgor *et al.* (9) décrivent un taux de complications précoces de 63% chez les patients traités par chirurgie ouverte, contre 27% pour ceux ayant été pris en charge par voie endovasculaire. A 3 ans, 80% des patients traités par stenting n'avaient plus d'hématurie. Okada *et al.* objectivent de leur côté 36% de récurrence d'hématurie après un follow-up moyen de 548 jours parmi 11 patients traités par approche endovasculaire. A 1 an et 2 ans, le taux de patients n'ayant plus présenté d'hématurie était respectivement de 76.2% et 40.6% (10). Dans l'étude de Fox *et al.*, 58% des patients ont développé des complications en regard des membres inférieurs, l'ischémie étant plus fréquente après réparation chirurgicale ouverte (67%) qu'après prise en charge endovasculaire (50%). Aucune différence en termes de récurrence d'hématurie n'a été objectivée (11). Enfin, dans une revue récente reprenant 94 patients traités exclusivement par approche endovasculaire, 10 complications ont été relevées sur une période de follow-up de 8 mois (10,6%) : 7 récurrences de saignement et 3 thromboses de stent (7).

Au vu de l'absence de différence statistiquement significative en termes de récurrence de saignement, de complication et de mortalité, le traitement endovasculaire est actuellement considéré comme la référence (5,11). La chirurgie ouverte reste indiquée en cas de fistule complexe et/ou infectée avec risque de contamination du stent, ou après échec de stenting (9,11).

Même si la prise en charge endovasculaire semble plus sûre, la morbi-mortalité reste élevée avec nécessité d'assurer un follow-up au long cours afin d'exclure l'apparition de complications tardives (11). Lors d'un traitement endovasculaire, il est fréquent que l'artère iliaque interne soit sacrifiée, soit par

embolisation soit par occlusion suite au placement du stent (10, 11). Cela peut entraîner des troubles de perfusion avec parfois développement d'une claudication de la fesse et/ou d'une dysfonction érectile. Afin d'éviter ces complications, Guntau *et al.* ont proposé en 2017 l'utilisation de stents couverts expansibles par ballonnet, qui peuvent être mis en place avec davantage de précision (12). Des techniques de reconstruction endovasculaire de la bifurcation iliaque, avec préservation de l'artère iliaque interne, ont également été récemment publiées avec de bons résultats fonctionnels (13). Ces interventions sont toutefois complexes et doivent être réalisées dans des centres experts.

Le risque infectieux lié à la mise en place d'un stent dans les FUA est non négligeable, au vu de l'implication des voies urinaires. Ces infections peuvent mener à des complications sévères avec abcédation, sepsis et parfois développement de pseudo-anévrismes (14). De nombreux articles suggèrent donc une antibioprophylaxie dont la durée varie de 24h à 6 semaines, certains auteurs évoquant même une antibioprophylaxie à vie (11,15). L'antibioprophylaxie est actuellement recommandée en routine, sans consensus quant au choix de l'antibiotique (14). En cas d'infection secondaire de stent, une reprise chirurgicale par voie ouverte avec retrait du matériel et bypass vasculaire est indiquée.

Dans les deux cas décrits, les patientes présentent des antécédents et une symptomatologie tout à fait typiques de FUA. Dans le premier cas, bien que le premier épisode d'hématurie ait pu justifier une artériographie au vu des antécédents de la patiente, le bilan diagnostique et la prise en charge thérapeutique ont été rapides et ont permis une stabilisation efficace par abord mini-invasif. L'artère iliaque interne a cependant été sacrifiée, ce qui aurait pu être évité par une approche plus sélective.

Dans le deuxième cas, par contre, le diagnostic a probablement été retardé par l'absence de suspicion clinique de fistule. Face à une artériographie négative, l'ajout de manœuvres de provocation aurait éventuellement pu aider à l'identification de la fistule.

L'embolisation rénale ne semble pas justifiée. Au vu du bilan négatif, la chirurgie était indiquée. Cependant, celle-ci aurait pu débiter par une exploration urétérale à la recherche d'une fistule afin de permettre une réparation locale, sans nécessité de réaliser une néphrectomie.

CONCLUSIONS

Le nombre de cas de FUA décrits est en constante croissance au vu du prolongement de l'espérance de vie et de l'augmentation de l'exposition des patients aux facteurs de risque que sont la chirurgie et la radiothérapie abdomino-pelviennes et la présence chronique d'un stent urétéral. La morbi-mortalité liée à ces fistules reste élevée, et leur suspicion clinique constitue une étape clé avec une réelle influence sur le pronostic. L'examen complémentaire de choix est l'artériographie, avec possibilité d'ajout de manœuvres de provocation permettant une augmentation la sensibilité mais constituant un risque supplémentaire d'hémorragie. Le traitement repose actuellement sur la mise en place endovasculaire d'un stent couvert en regard de la zone de fistule. L'évolution des techniques chirurgicales permet une couverture de plus en plus sélective, réduisant le risque d'effets indésirables. Une antibioprophylaxie au long cours est recommandée. Au vu du risque de complications tardives et du peu de données disponibles, un suivi au long cours est primordial. La chirurgie ouverte reste indiquée en cas de FUA complexe et/ou infectée, ou après échec de prise en charge endovasculaire. Face à une FUA, la collaboration entre urologues, radiologues interventionnels et chirurgiens vasculaires est essentielle afin d'assurer un diagnostic précis et rapide ainsi qu'un traitement optimal.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Toujours suspecter une fistule urétéro-artérielle face à un(e) patient(e) hématurique présentant des antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne, de radiothérapie abdomino-pelvienne et/ou de stenting urétéral chronique.
- L'examen complémentaire de référence est l'artériographie, avec ou sans manœuvres de provocation.
- Le traitement de choix repose sur la mise en place endovasculaire d'un stent couvert.
- Une antibioprophylaxie de longue durée ainsi qu'un suivi au long cours sont recommandés.
- La chirurgie ouverte reste indiquée en cas de fistule complexe, ou après échec de traitement endovasculaire.

RÉFÉRENCES

1. Moschcowitz AV. Simultaneous ligation of both external iliac arteries for secondary hemorrhage. *Ann Surg.* 1908;48:872–875. PMID: 17862274
2. Bergqvist D, Pärsson H, Sherif A. Arterio-ureteral fistula a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001 Sep;22(3):191-6. doi: 10.1053/ejvs.2001.1432. PMID: 11506509
3. Van den Bergh RC, Moll FL, de Vries JP, Lock TM. Arterio-ureteral fistulas: unusual suspects-systematic review of 139 cases. *Urology.* 2009;74:251–255. PMID: 19362353
4. Pillai AK, Anderson ME, Reddick MA, Sutphin PD, Kalva SP. Ureteroarterial fistula: diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(5):592-598. PMID: 25905967
5. Das A, Lewandoski P, Laganosky D, Walton J, Shenot P. Uretero-arterial fistula: a review of the literature. *Vascular.* 2016;24(2):203-207. PMID: 25972027
6. Krambeck AE, Di Marco DS, Gettman MT, Segura JW. Ureteroiliac artery fistula: diagnosis and treatment algorithm. *Urology.* 2005;66:990–994. PMID: 16286109
7. Subiela JD, Balla A, Bollo J, Dilme JF, Soto Carricas B, Targarona EM *et al.* Endovascular Management of Ureteroarterial Fistula : Single Institution Experience and Systematic Literature Review. *J Vasc Endovascular Surg.* 2018 May ; 52(4):275-286. PMID: 29482486
8. Lara-Hernandez R, Riera Vazquez R, Benabarre Castany N, *et al.* Ureteroarterial fistulas: Diagnosis, management, and clinical evolution. *Ann Vasc Surg.* 2017;44:459–465 PMID: 28495539
9. Malgor RD, Oderich GS, Andrews JC, Mc-Kusick M, Kalra M, Misra S *et al.* Evolution from open surgical to endovascular treatment of ureteral-iliac artery fistula. *J Vasc Surg.* 2012 ;55:1072–1080. PMID: 22326578
10. Okada T, Yamaguchi M, Muradi A, *et al.* Long-term results of endovascular stent graft placement of uretero-arterial fistula. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36:950–956. PMID: 23207658
11. Fox JA, Krambeck A, McPhail EF, Lightner D. Ureteroarterial fistula treatment with open surgery versus endovascular management : long-term outcomes. *J Urol.* 2011;185(3):945-950. doi: 10.1016/j.juro.2010.10.062. PMID: 21247595
12. Guntau M, Hegele A, Rheinheimer S, Hofmann R, Mahnken AH. Balloon-Expandable Stent Graft for Treating Uretero-Iliac Artery Fistula. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017 Jun;40(6):831-835. doi: 10.1007/s00270-017-1586-4. PMID: 28150018
13. Massmann A, Fries P, Shayesteh-Kheslat R, Buecker A, Stöckle M, Niklas C Life-threatening arterio-ureteral fistula treatment by endovascular complete anatomic iliac artery bifurcation reconstruction. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2020 Apr 14;6(2):199-204. doi: 10.1016/j.jvscit.2020.01.012. PMID: 32322776
14. Venkatesan AM, Kundu S, Sacks D, *et al.* Practice guidelines for adult antibiotic prophylaxis during vascular and interventional radiology procedures. Written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and Endorsed by the Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe and Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21:1611-31. PMID: 21029949
15. George Titomihelakis, Anthony Feghali, Tuong Nguyen, Dawn Salvatore, Paul DiMuzio and Babak Abai. Endovascular management and the risk of late failure in the treatment of ureteroarterial fistulas. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2019 Sep 17;5(4):396-401. PMID: 31660458

AFFILIATIONS

1. Service d'Urologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles
2. Service de Chirurgie vasculaire et Thoracique, Clinique Saint-Pierre, 1340 Ottignies
3. Service d'Imagerie Médicale, Clinique Saint-Pierre, 1340 Ottignies
4. Service d'Urologie, Clinique Saint-Pierre, 1340 Ottignies

CORRESPONDANCE

DR. MICHEL BAILLY
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Urologie
Avenue Hippocrate, 10,
B-1200 Bruxelles



Un nouveau pas dans le traitement de vos patients atteints de trouble dépressif résistant au traitement (TDR)

Spravato offre, pour la première fois en 30 ans, un nouveau mécanisme d'action permettant de cibler le récepteur du glutamate.*^{SPC,HAR,HIL,WHI,AGO,MIR}

Ceci assure aux patients une efficacité prolongée rapide.**^{POP,DAL}



Peut déjà agir après **24 heures***^{POP}



Réduction de 70% de risque de rechute^{DAL} chez les patients qui étaient des répondeurs stables à la semaine 16 vs. placebo⁵



Administration unique en **spray nasal**^{SPC} en cas de dépression

Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.^{SPC}

* À la suite du développement et de l'approbation de l'ISRS fluoxétine en 1987, les traitements autorisés (dont les antidépresseurs « atypiques » tels que la mirtazapine, l'agomélatine etc.) se sont soit focalisés sur le système monoaminergique, soit ont continué à exercer au moins un certain effet sur ce système.^{VAL,HAR,HIL,MIR,WHI} ** TRANSFORM-2 : critère d'évaluation principal. Évalué sur la base de la différence du score total de MADRS entre le groupe avec SPRAVATO + AD oral et ceux avec un placebo spray nasal + AD oral au jour 28 ; p=0,02. POP SUSTAIN-1 : critère d'évaluation secondaire. La poursuite du traitement par SPRAVATO a prolongé de manière significative le temps de rechute par rapport au passage au spray nasal placebo ; p=0,003 et <0,001, respectivement, chez les patients ayant une rémission stable et une réponse stable.^{32,34} * Tel que mesuré par le score total MADRS - L'efficacité à 24 heures n'était pas un critère d'évaluation dans l'étude TRANSFORM-2.^{32,34} Critère d'évaluation secondaire.^{32,34} Une réponse stable était définie par l'obtention par les patients d'une réduction du score MADRS total de ≥50 % depuis la référence au cours des deux dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans atteindre les critères de rémission stable. La rémission stable a été définie comme un score MADRS total de ≤12 pendant au moins 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation, avec une seule absence de score MADRS total ou être >12 dans les semaines 13 ou 14, et ≤12 dans les semaines 15 et 16.³⁴



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Spravato	Prix ex-usine TVA excl.
Solution pour pulvérisation nasale, 3x28 mg	€ 540,00

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine équivalent à 28 mg d'eskétamine. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. **Indications thérapeutiques:** Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. Spravato, coadministré avec un antidépresseur oral, est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique. Voir RCP pour une description des populations étudiées. **Posologie et mode d'administration:** La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Spravato est destiné à être auto-administré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Spravato et une période d'observation post-administration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. **Évaluation avant traitement:** Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. **Observation post-administration:** La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. **Posologie: Episode dépressif caractérisé résistant:** Les recommandations posologiques pour Spravato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes ≥ 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de Spravato doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse. **Tableau 1 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant. Phase d'induction : Phase d'entretien : Semaines 1 à 4 : Semaines 5 à 8 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien : Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine. À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Tableau 2 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes ≥ 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant : Phase d'induction : Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien : Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. **Traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé :** La posologie recommandée de Spravato pour les patients adultes (< 65 ans) est de 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines. La dose peut être réduite à 56 mg en fonction de la tolérance. Après 4 semaines de traitement par Spravato, le traitement antidépresseur (AD) oral doit être poursuivi, sur la base de l'évaluation clinique. Chez ces patients, le traitement par Spravato doit faire partie d'une prise en charge clinique globale. **Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement :** Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. **Corticostéroïdes par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale :** Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticostéroïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. **Séance(s) de traitement manquée(s) :** Au cours des 4 premières semaines de traitement, les patients ayant manqué une ou plusieurs séances de traitement doivent poursuivre le schéma posologique en cours. Durant la phase d'entretien, pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé résistant, si les patients manquent une ou plusieurs séances de traitement et si les symptômes dépressifs se sont aggravés sur la base de l'évaluation clinique, il convient d'envisager un retour au schéma posologique précédent (voir tableaux 1 et 2). **Populations particulières: Patients âgés (65 ans et plus) Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 ci-dessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Spravato n'a pas été étudié chez les patients âgés en tant que traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé. Insuffisance hépatique: Insuffisance hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Spravato n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée. Insuffisance rénale: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée. **Patients d'origine japonaise :** L'efficacité de Spravato chez les patients japonais a été étudiée, mais n'a pas été démontrée. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Spravato chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée. **Mode d'administration:** Spravato est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration. Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. **Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives:** En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. **Contre-indications:** - Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients; - Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave ; - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques); - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale, - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM). **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (31 %), une dissociation (27 %), des nausées (27 %), des céphalées (23 %), une somnolence (18 %), une dysgueusie (18 %), des vertiges (16 %), une hypoesthésie (11 %) et une élévation de la pression artérielle (10 %). Liste des effets indésirables. **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables rapportés avec l'eskétamine sont listés dans le tableau 3. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3 : Liste des effets indésirables : Classe de systèmes d'organes :** Effet indésirable : **Fréquence: Affections psychiatriques: Très fréquent:** dissociation. **Fréquent:** anxiété, humeur euphorique, état confusionnel, déréalisation, irritabilité, hallucinations y compris hallucinations visuelles, agitation, illusion, crise de panique, altération de la perception du temps. **Peu fréquent:** retard psychomoteur, détresse émotionnelle, dysphorie. **Affections du système nerveux: Très fréquent:** sensation vertigineuse, céphalées, somnolence, dysgueusie, hypoesthésie. **Fréquent:** paresthésie, sédation, tremblements, altération mentale, léthargie, dysarthrie, troubles de l'attention. **Peu fréquent:** nystagmus, hyperactivité psychomotrice. **Affections oculaires: Fréquent:** vision trouble. **Affections de l'oreille et du labyrinthe: Très fréquent:** vertiges. **Fréquent:** acouphène, hyperacousie. **Affections cardiaques: Fréquent:** tachycardie. **Affections vasculaires: Fréquent:** hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent:** inconfort nasal, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. **Affections gastro-intestinales: Très fréquent:** nausées, vomissements. **Fréquent:** hypoesthésie buccale, bouche sèche. **Peu fréquent:** hypersécrétion salivaire. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent:** hyperhidrose. **Peu fréquent:** sueurs froides. **Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent:** pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent:** sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, asthénie, pleurs, sensation de modification de la température corporelle. **Peu fréquent:** trouble de la marche. **Investigations: Très fréquent:** élévation de la pression artérielle. **Description d'effets indésirables sélectionnés: Dissociation:** La dissociation (27 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (2,2 %), une dépersonnalisation (2,2 %), des illusions (1,3 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, auto-limitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés. **Sédation/Somnolence:** Les effets indésirables de type sédation (9,3 %) et somnolence (18,2 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. **Modifications de la pression artérielle:** Lors des essais cliniques dans l'épisode dépressif caractérisé résistant, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %. **Troubles cognitifs et troubles de la mémoire:** Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'eskétamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables. **Symptômes des voies urinaires:** Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskétamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétamine par rapport aux patients prenant le placebo. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / E-mail : crpv@chru-nancy.fr **Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592; E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beersel, Belgium. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/19/1410/001 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/005 (boîte contenant 24 dispositifs pour pulvérisation nasale). **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 04/05/2021. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*******

Ces informations sont destinées aux professionnels de la santé en vue de fournir des informations sur Spravato. Ces informations peuvent vous être envoyées par Janssen.

Téléphone : 0800 933 377 • E-mail : janssen@jacb.jnj.com • Internet : www.janssen.com/belgium

Malvoyance et chirurgie bariatrique

Antoine Valembois¹, Gary Olders¹, Florence Aerts¹, Jean-Paul Thissen², Antonella Boschi¹

Ocular problems and bariatric surgery

Objectives

- To report a case of severe hypovitaminosis A, responsible for bilateral blindness, which occurred 10 years after a bilio-pancreatic bypass.
- To recall the necessity of an early vitamin supplementation to obtain a remission of visual manifestations.

Method

Case report, review of the literature

Results

A 36-year-old man, who was followed-up and treated for keratoconus, was referred to our unit due to a progressive bilateral visual loss. The medical history revealed a gastric bypass surgery 10 years earlier, which had been followed by a biliopancreatic bypass.

Ophthalmological examination revealed bilateral blindness and severe dry eyes. The fundus was only visible at the right eye. On fundoscopy, the optic nerve was pale, and the retina showed diffuse pigmentary changes. There was a lack of response on the electroretinogram. Biological analysis revealed undetectable vitamin A levels, along with low levels of Cu, Zn, 25OHvitamin D, and vitamin E. The diagnosis of retinopathy and optic neuropathy due to nutritional deficiencies was made. Following treatment with vitamin supplementation, vision improved, yet in the right eye only.

Conclusions

Vitamin A deficiency associated with irreversible blindness is a clinical picture that is only rarely encountered in industrialized countries. Digestive malabsorption, especially if induced by bariatric surgery with biliopancreatic diversion, is a common cause. Recognition of the early symptoms, including xerophthalmia and night blindness, is essential to enable curative treatment to be initiated.

KEY WORDS

Night blindness, vitamin A deficiency, bariatric surgery, optic neuropathy, nutritional retinopathy

Objectifs

- Rapporter un cas d'une hypovitaminose A sévère, responsable d'une cécité bilatérale, 10 ans après une dérivation bilio-pancréatique.
- Rappeler la nécessité d'une supplémentation précoce afin d'obtenir une rémission des manifestations visuelles.

Méthode

Cas clinique, revue de la littérature

Résultat

Un homme de 36 ans, suivi et traité pour un kératocône, est référé pour un déficit visuel bilatéral progressif. Les antécédents médicaux révèlent une chirurgie par by-pass gastrique 10 ans auparavant, suivi d'une dérivation bilio-pancréatique.

L'examen ophtalmologique révèle une cécité bilatérale et une sécheresse oculaire sévère. Le fond œil n'est visible que à l'OD : le nerf optique est pâle et la rétine présente un remaniement pigmentaire diffus. L'électrorétinogramme ne montre aucune réponse. Les analyses biologiques montrent un taux indétectable de vitamine A, des taux faibles de Cu, Zn, 25OHvitamine D et E. Le diagnostic de rétinopathie et neuropathie optique sur carences nutritionnelles est posé. Un traitement par supplémentation vitaminée a permis une amélioration de la vision de l'œil droit uniquement.

Conclusions

La carence en vitamine A associée à une cécité irréversible, est un tableau rarement rencontré dans les pays industrialisés. La malabsorption digestive, notamment celle induite par la chirurgie bariatrique, particulièrement la dérivation bilio-pancréatique, en constitue une cause fréquente. La reconnaissance des symptômes précoces, xérophtalmie et héméralopie, est primordiale pour un traitement curatif.

INTRODUCTION

La vitamine A (rétinol), aussi appelée rétinol dans sa forme active liposoluble, est apportée par une alimentation riche en produits d'origine animale, mais également végétale à travers les précurseurs végétaux de la vitamine A tels les caroténoïdes. Elle joue plusieurs rôles au niveau du métabolisme humain et est essentielle pour le bon fonctionnement du système visuel. Au niveau rétinien, les dérivés de la vitamine A (11-cis rétinol) se lient aux opsines des segments externes des photorécepteurs pour former

la rhodopsine, une molécule réactive à la lumière intervenant dans la phototransduction. Au niveau de la conjonctive et de la cornée, la vitamine A intervient également dans la synthèse d'ARN et de glycoprotéines des cellules épithéliales (1).

Le déficit en vitamine A est retrouvé essentiellement dans les pays en voie de développement où il affecte 5-10 millions d'enfants chaque année, principalement entre 2 et 4 ans suite au sevrage de l'allaitement maternel (2). La prévalence de l'hypovitaminose A dans les pays développés, bien que plus basse pour des raisons évidentes d'accès à l'alimentation, tend cependant à augmenter. Le mécanisme le plus fréquemment mis en cause est celui d'une malabsorption secondaire à de multiples pathologies, parmi lesquelles des maladies hépatiques, des pathologies gastro-intestinales inflammatoires chroniques et des troubles alimentaires dans un contexte de maladies psychiatriques (3). La malabsorption iatrogène qui découle du traitement chirurgical de l'obésité, dont la pratique est particulièrement élevée en Belgique (928/M d'habitant) (4), est associée à des taux bas en vitamine A dans environ 10% des cas (5).

Les complications ophtalmologiques les plus fréquentes de l'hypovitaminose A sont successivement, la xérophtalmie, la kératomalacie, la rétinopathie, et rarement la neuropathie optique qui peuvent conduire à la cécité dans les cas les plus sévères (6).

Nous rapportons un patient atteint d'une cécité bilatérale, associé à un déficit sévère en vitamines liposolubles A, D, E, de même qu'en cuivre, zinc et en sélénium, consécutif à deux chirurgies bariatriques et à une supplémentation vitaminée inadéquate.

CAS CLINIQUE

Un homme de 36 ans est référé aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour baisse d'acuité visuelle bilatérale progressive, accompagnée d'une photophobie intense, depuis 1 an. Il rapporte une détérioration majeure de sa vision au cours des deux derniers mois, l'empêchant de se mobiliser seul.

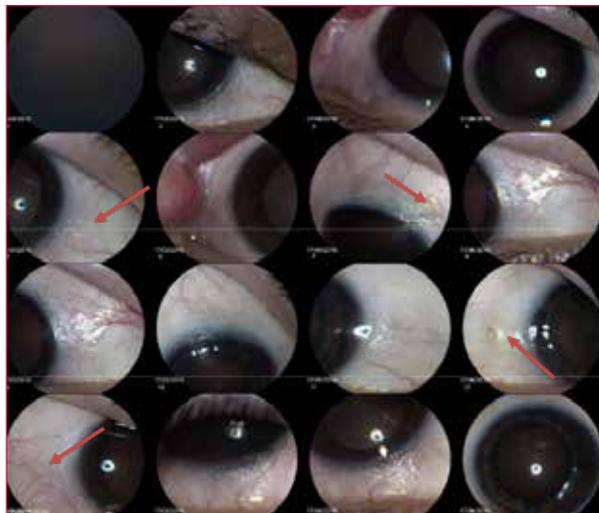
Par ailleurs, le patient est suivi depuis deux ans pour un kératocône et une sécheresse oculaire. Une première opération par kératoplastie transfixiante de l'œil gauche s'est compliquée d'une nécrose post-opératoire du greffon. Afin de pallier à l'insuffisance lacrymale sévère, qui ne répondait pas au traitement médical, une tarsorrhaphie de l'œil gauche a été réalisée.

L'historique médical révèle deux chirurgies bariatriques successives pour un poids initial de 270 kg (IMC de 84,2 kg/m²). Une première chirurgie par by-pass gastrique selon la technique de « Roux-en-Y » 10 ans auparavant, a permis d'atteindre un poids de 160 kg (IMC de 49,9 kg/m²). Par la suite, une dérivation bilio-pancréatique réalisée deux ans plus tard a permis d'atteindre un poids de 95 kg (IMC de 29,6 kg/m²).

La médication actuelle du patient est constituée de compléments vitaminés journaliers et de larmes artificielles, mais le patient avoue une prise aléatoire du traitement.

Lors du premier examen ophtalmologique, le patient présente une extrême photophobie. L'acuité visuelle est réduite à perception *lumineuse* à l'œil droit et à *absence de perception lumineuse* à l'œil gauche. L'anamnèse révèle une cécité nocturne initiale depuis plus 1 an, compliquée depuis environ 6 mois d'une baisse progressive de la vision centrale. L'examen à la lampe à fente met en évidence une kératinisation bilatérale de la conjonctive péri-limbique ainsi qu'une kératite ponctuée superficielle diffuse (Figure 1).

FIGURE 1. Photographie du segment antérieur lors du diagnostic



Kératinisation conjonctivale péri-limbique bilatérale «tache de Bitot» (↘) associée à une kératite ponctuée superficielle diffuse

L'examen de la cornée révèle un kératocône sévère avec un anneau de Fleisher et une visibilité excessive des nerfs cornéens à l'œil droit, et un aspect transparent du greffon cornéen à l'œil gauche. Le réflexe pupillaire à la lumière est présent et normal à droite, il est absent à gauche avec un déficit pupillaire afférent relatif majeur à gauche. L'examen du fond d'œil met en évidence un aspect atrophique de la rétine associé à la présence de dépôts drusénoïdes jaunâtres au niveau de la rétine périphérique aux deux yeux (Figure 2A). Le calibre des artères rétiniennes est rétréci bilatéralement. La papille optique présente une pâleur diffuse nettement plus marquée à l'œil gauche.

L'examen par OCT (*Optical Coherence Tomography*) révèle un amincissement rétinien bilatéral associé à une perte diffuse des cellules ganglionnaires rétiniennes et un amincissement de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL : *Retinal Nerve Fiber Layer*), combiné à un remaniement des couches externes, particulièrement visible au niveau de l'épithélium pigmentaire, et des photorécepteurs (Figure 2B). L'examen du champ visuel Goldmann est irréalizable. L'électrorétinogramme plein-champ montre un tracé plat pour les stimulations scotopiques et photopiques aux deux yeux (Figure 3), il confirme une atteinte diffuse de la fonction rétinienne centrale et périphérique. L'IRM cérébrale est normale.

FIGURE 2. Photographie du fond d'œil

Fig2A

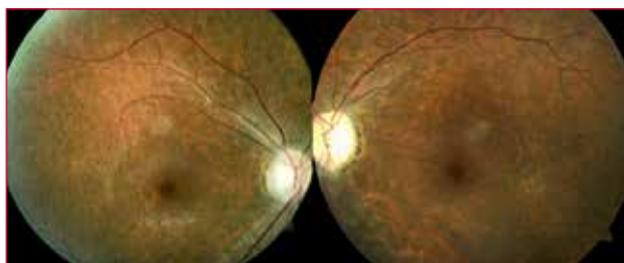
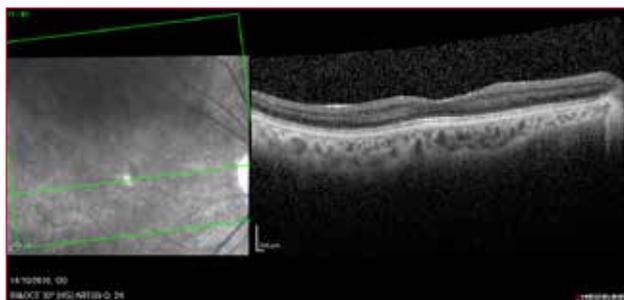
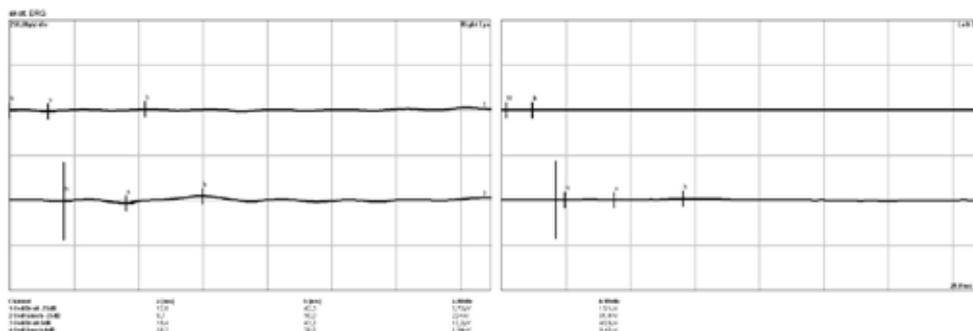


Fig2B



Aspect atrophique de la rétine associé à la présence de dépôts jaunâtres (flecks) bilatéraux. Réduction du calibre artériel. Pâleur prédominante en temporale de la papille optique droite. Pâleur diffuse majeure de la papille optique gauche. B, OCT rétinien : l'irrégularité d'épithélium pigmentaire et de la couche des photorécepteurs

FIGURE 3. Electrorétinogramme full-field scotopique et stimulation maximale pré-traitement



Tracé plat bilatéralement, traduisant une atteinte sévère des bâtonnets

Les dosages sérologiques mettent en évidence des multiples déficits nutritionnels sévères (Tableau 1)

TABLEAU 1.

Pré-albumine	0.09 g/L [0.20-0.40 g/l]
Bêta-carotène	indélectable
Cuivre	65 µg/dl [70-140 µg/dl]
Sélénium	4 µg/dl [5-15 µg/dl]
Zinc	60 µg/dl [70-120 µg/dl]
Vitamine A (rétinol)	< 10µg/dl [30-80 µg/dl]
(25OH) vitamine D	< 5ng/ ml [30-100 ng/ml]
Vitamine E	432µg/dl [600-1400 µg/dl]
Vitamine B12	301 pg/ml [191-663 pg/ml]

Une supplémentation adaptée est immédiatement instaurée. Elle comprend un schéma d'injections intramusculaires de 100 000 unités journalières de palmitate de rétinol les jours 1, 2 et 14, combinée à 100 000 unités de vitamine D par semaine pendant 3 semaines suivi de 25 000 unités par semaine et une prise de complexes multivitaminés adaptés aux besoins du patient.

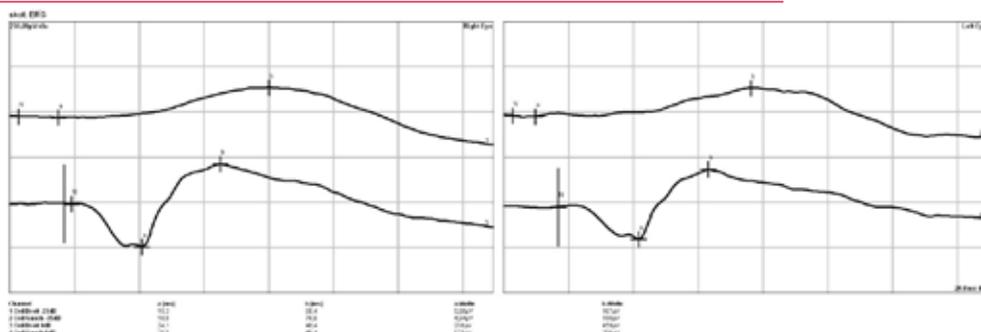
Après un mois de traitement, le patient signale une amélioration de sa vision, surtout périphérique, ce qui lui permet de se déplacer à nouveau seul. Le taux sérique de vitamine A est mesuré à 26

µg/dl [30-80 µg/dl]. La meilleure acuité visuelle à l'œil droit remonte à 1/10. Malheureusement, l'acuité visuelle à l'œil gauche demeure inchangée. L'examen à la lampe à fente montre la disparition de la kératinisation conjonctivale. Il persiste une kératite superficielle ponctuée inférieure aux deux yeux. L'examen du champ visuel manuel par Goldmann devient réalisable à l'œil droit et met en évidence un rétrécissement concentrique de la moyenne périphérie. Le contrôle de l'ERG plein-champ confirme une remarquable amélioration des réponses, qui restent malgré tout ralenties et atténuées.

Après un an de suivi et un total de 9 injections intramusculaires de palmitate de rétinol, le patient retrouve une acuité visuelle de 5/10 à l'œil droit. L'examen de l'œil droit révèle un élargissement de champ visuel périphérique au champ visuel cinétique Goldmann. L'ERG montre une normalisation de l'amplitude de toutes les réponses, mais avec une latence qui reste légèrement augmentée (Figure 4). La vision des couleurs, l'OCT et l'aspect du fond d'œil à droite restent inchangés. La persistance du kératocône contribue à maintenir l'acuité visuelle à distance de l'OD limitée à 5/10. Malheureusement la fonction visuelle de l'œil gauche demeure inchangée, réduite à nihil, bien que l'ERG présente une légère amélioration (Figure 4).

L'absence de récupération visuelle à l'œil gauche est vraisemblablement secondaire tant à l'atteinte rétinienne que celle du nerf optique au vu de la sévère atrophie des cellules ganglionnaires.

FIGURE 4. Electrorétinogramme full-field scotopique et stimulation maximale 1 an post-traitement



Quasi normalisation de l'amplitude des courbes, avec persistance d'un temps de latence augmenté.

DISCUSSION

La nyctalopie est généralement le premier symptôme de l'hypovitaminose A. Elle est souvent associée à la xérophtalmie – un état avancé de sécheresse oculaire – qui se manifeste par une kératite ponctuée superficielle et par la kératinisation de la conjonctive. Celle-ci, prédomine au niveau de la conjonctive bulbaire exposée à l'air et prend volontiers un aspect triangulaire typique dénommé « tache

de Bitot », bien visible aux deux yeux chez notre patient. D'autres complications cornéennes comme le kératocône, l'ulcération cornéenne rédivante, la perforation voire la kératomalacie peuvent survenir dans les cas les plus sévères (6). Dans le cas rapporté, l'hypovitaminose A est vraisemblablement à l'origine de la perforation du greffon cornéen, par fonte stromale, après la kératoplastie (7).

Les dépôts jaunâtres rétinien (flecks), prédominants

en périphérie, correspondent à l'accumulation de photorécepteurs dysfonctionnels sous la zone ellipsoïde et à l'atrophie de la couche de l'épithélium pigmentaire en regard visibles au fond œil et encore plus précocement à l'OCT. A l'OCT, elles se caractérisent par des interruptions de l'épithélium pigmentaire et de la couche des photorécepteurs. Ces lésions peuvent être réversibles si diagnostiquées et traitées précocement (8,9).

La perte sévère de vision n'est pas uniquement liée à la dysfonction des photorécepteurs. Elle peut également, comme dans le cas rapporté, être liée à la présence d'une neuropathie optique. De rares cas de neuropathie optique nutritionnelle combinée à l'atteinte rétinienne, ont été reportés chez un enfant autiste avec troubles alimentaires (10) mais aussi après chirurgie bariatrique (11). Dans les deux cas, l'hypovitaminose A était combinée à de nombreux autres déficits nutritionnels, notamment la vitamine B12 et Cu.

Selon Dai Kakiuchi *et al*, le déficit en vitamine A n'empêche pas uniquement le bon fonctionnement des cônes et des bâtonnets, mais affecte également la transduction du signal entre les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires (12). Le déficit en cuivre, a également été décrit comme cause de neuropathie optique, et peut être la conséquence d'une chirurgie bariatrique (13,14).

Cela pourrait expliquer la perte de la couche des cellules ganglionnaires, et fournirait une étiologie potentielle pour la neuropathie optique du patient rapporté.

Le déficit en vitamine B12 est également une cause établie de neuropathie optique nutritionnelle, mais n'a pas été retrouvé chez notre patient (14).

L'importance du zinc dans la physiologie de la fonction rétinienne est bien connue. Le déficit, modéré chez notre patient, a probablement contribué à la diminution de l'adaptation à l'obscurité (15).

De plus, le déficit en vitamine E, également rapporté chez notre patient, diminue les capacités de stockage de vitamine A dans la rétine et a probablement favorisé l'apparition des symptômes (16).

Pour un même déficit en vitamine A, les variations individuelles de symptomatologie peuvent s'expliquer par l'association de multiples déficits nutritionnels (17). Malgré la sévérité des symptômes ophtalmologiques, si un traitement précoce et approprié des déficits nutritionnels est introduit, une amélioration, parfois même une restauration, des capacités visuelles peut être observée.

Dans le cas du patient rapporté, l'absence de suivi notamment biologique, avec une prise probablement irrégulière et à des doses inadéquates de vitamines, dans un contexte psycho-social difficile, expliquent la sévérité de l'atteinte visuelle. En outre, le retard de diagnostic a mené à une atrophie des cellules ganglionnaires et des photorécepteurs et par conséquent à une récupération incomplète de la vision de l'œil droit.

Par ce cas clinique, nous avons voulu sensibiliser le praticien au risque de carence en vitamine A et à ses complications suite à la malabsorption induite par la chirurgie bariatrique, particulièrement la dérivation bilio-pancréatique. Ce cas souligne l'importance d'un suivi multidisciplinaire attentif au long cours de ces patients.

REFERENCES

1. Saker S, Morales M, Jhittay H. *et al*. Electrophysiological and microperimetry changes in vitamin A deficiency retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2015; 130: 231.
2. Sommer A, West KP. *Vitamin A Deficiency*. Health, Survivable and Vision; Oxford University Press: Oxford, 1996.
3. Lin P, Fintelmann RE, Khalifa YM, *et al*. Ocular Surface disease secondary to vitamin A deficiency in the developed world: it still exists. *Arch ophthalmol*. 2011;789-799.
4. Borisenko O, Colpan Z, Dillemans B, Funch-Jensen P, Hedenbro J, Ahmed R. Clinical Indications, Utilization, and Funding of Bariatric Surgery in Europe. *Obes Surg*. 2015; 25(8): 1408-1416.
5. Eckert MJ, Perry JT, Sohn VY, Boden J, Martin MJ, Rush RM, *et al*. Incidence of low vitamin A levels and ocular symptoms after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010; Volu 6:653-656.
6. Rubino P, Mora P, Ungaro N, Gandolfi SA, Orsoni JG. Anterior Segment Findings in Vitamin A Deficiency: A Case Series. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*. 2015;2015:181267.
7. Barry LW. *et al*. Ocular Complications of Hypovitaminosis A after Bariatric Surgery. *Ophthalmology*. 2005; Vol.112, Issue 6 : 1031-1034.
8. Berkenstock MK, Castoro, CJ, Carey AR. Outer retina changes on optical coherence tomography in vitamin A deficiency. *Int J Retin Vitro*. 2020 ; 6:23.
9. Saenz-de-Viteri M, Sádaba LM. Optical Coherence Tomography Assessment Before and After Vitamin Supplementation in a Patient With Vitamin A Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Asensi. V, ed. Medicine*. 2016;95(6).
10. Gary N. McAbee *et al*. Permanent Visual Loss Due to Dietary Vitamin A Deficiency in an Autistic Adolescent. *J Child Neurol*. 2009; Vol 24, Issue 10: 1288-1289.

11. Smets RM, Waeben M. Unusual combination of night blindness and optic neuropathy after bilipancreatic bypass. *Bull Soc Belge ophtalmol.* 1999; 271:93-6.
12. Kakiuchi D *et al.* Oscillatory potentials in electroretinogram as an early marker of visual abnormalities in vitamin A deficiency. *Mol Med Rep.* 2015; 11, 995-1003
13. Shah A., Tamhankar M. Optic neuropathy associated with copper deficiency after gastric bypass surgery. *Retinal cases & brief reports* (2014); 8(1): 73-6.
14. Rapoport Y, Lavin P. Nutritional Optic Neuropathy Caused by Copper Deficiency After Bariatric Surgery. *J Neuro-ophthalmol.* 2016; 36(2): 178-81.
15. Sawicka-Pierko A. *et al.* Nutritional optic neuropathy. *Klin oczna.* 2014; 116(2) : 104-10.
16. Ugarte M. *et al.* Iron, zinc, and copper in Retinal physiology and disease. *Surv Ophthalmol.* 2013 Nov-Dec; 58(6):585-609.
17. Spits Y. *et al.* Rapid recovery of night blindness due to obesity surgery after vitamin A repletion therapy. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(4):583-585.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Service d'Ophtalmologie
2. Services d'Endocrinologie et Nutrition

CORRESPONDANCE

DR. ANTOINE VALEMBOIS
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles



L'UCLouvain vous accompagne
tout au long de votre vie professionnelle

**DÉCOUVREZ NOS PROGRAMMES DÉDIÉS
AU SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ**

Que vous soyez médecin généraliste/spécialiste, cadre dirigeant dans une institution de soins ou encore pharmacien, l'UCLouvain vous propose plus de 40 programmes à durée variable.

DÉCOUVREZ les programmes qui démarrent à partir de septembre 2021 :

CERTIFICATS D'UNIVERSITÉ OU INTER-UNIVERSITÉS

- Expertise médicale et médecine d'assurance
- Digestive endosonography
- Toxicology
- Nutrition clinique
- Gestion hospitalière
- Approche multidisciplinaire des maltraitances infanto-juvéniles (sous réserve de la validation de l'ARES) **NEW**

FORMATIONS COURTES

- 56^{ème} cycle de perfectionnement en Sciences Hospitalières
- Comprendre et maîtriser le financement de l'hôpital
- Soignons le soignant en nous
- Prévention du burn out dans les institutions de soins
- Gestion de conflit
- La cohabitation intergénérationnelle à l'hôpital
- Diagnostic des tumeurs cutanées par la dermoscopie optique et digitalisée **NEW**

PLUS D'INFOS ET LA LISTE COMPLÈTE DE NOS FORMATIONS :

- www.uclouvain.be/formation-continue
- cfcw@uclouvain.be • formation-continue@uclouvain.be
- Tél. : 02/764.34.58 • 02/764.34.57



Nouvelle formation à destination des médecins généralistes: Attestation « Diagnostic des tumeurs cutanées par dermoscopie optique et digitalisée »

**PR ISABELLE TOMME**

Dermatologue spécialisée dans le diagnostic des tumeurs cutanées (CUSL).

Chargée de cours à la Faculté de Médecine de l'UCLouvain.

**DR EVELYNE HARKEMANNE**

Médecin Assistant Spécialiste en Dermatologie (CUSL).

Doctorante en Sciences Médicales à l'UCLouvain.

La dermoscopie est une méthode de diagnostic des tumeurs cutanées non invasive qui s'opère à l'aide d'un dermoscope. Il s'agit d'une loupe portable qui permet de visualiser les structures des tumeurs de la peau invisibles à l'œil nu. La pratique de la dermoscopie est ainsi devenue un outil incontournable pour tout médecin pratiquant l'examen clinique de la peau. Depuis quelques années, elle est d'ailleurs enseignée aux médecins de première ligne dans de nombreux pays européens.

Quel est l'objectif de cette formation ?

L'objectif de la formation est de permettre aux médecins de première ligne de réaliser le dépistage et le diagnostic du mélanome et des autres cancers cutanés auprès de leur patientèle à l'aide de la dermoscopie optique et digitalisée. À l'issue de cette formation, les médecins seront également capables de rassurer leurs patients face à une tumeur cutanée bénigne qui était suspecte à l'examen à l'œil nu.

Qu'est-ce qui a amené à la création de cette formation ?

Les médecins de première ligne sont de plus en plus confrontés à des patients venant consulter

parce qu'ils présentent une lésion cutanée suspecte. Grâce à l'apprentissage des critères dermoscopiques des lésions cutanées bénignes et malignes, la dermoscopie permet aux médecins de faire un tri sélectif entre les lésions qui nécessitent une chirurgie ou un avis spécialisé en dermatologie et celles qui ne le nécessitent pas.

Quelles sont les compétences qui seront développées durant la formation ?

La formation, très complète, permettra la reconnaissance spécifique des lésions cutanées bénignes et malignes selon une série de critères dermoscopiques. Elle abordera aussi les facteurs de risque, la prévention et la prise en charge très pratique des tumeurs cutanées en médecine de première ligne.

Comment se déroule la formation ?

Il s'agit d'une formation de 25 heures proposée par l'Institut universitaire de Formation continue (IUFC) de l'UCLouvain. Elle se déroule en e-learning et en français sur une période de 1 an de novembre 2021 à novembre 2022 (avec une pause en juillet-août). Chaque mois, des vidéos didactiques seront proposées aux participants qui auront ensuite des évaluations formatives afin de s'entraîner à leur convenance. Les webinaires seront interactifs avec des résolutions de cas cliniques et correctifs en direct avec les enseignants. À l'issue de la formation, un examen écrit en ligne sous forme de QCMs permettra d'attester de la réussite.

À qui est adressée cette formation continue ?

La formation est destinée aux médecins de première ligne, et tout particulièrement, aux médecins généralistes, ainsi qu'aux médecins assistants candidats spécialistes en médecine générale et aux médecins du travail.

PLUS D'INFOS<https://uclouvain.be/prog-2021-dtcm7fc>

Cortège de symptômes aspécifiques chez un patient traité par pembrolizumab

Victoria Van Hove ⁽¹⁾, Sebahat Ocak ⁽²⁾, Etienne Delgrange ⁽³⁾

Multiple nonspecific symptoms in a patient treated by pembrolizumab

Immune checkpoint inhibitors, such as the receptor programmed cell death protein 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1), which are new therapeutic weapons against cancer, which are increasingly used nowadays.

This case report concerns a 72-year-old man treated by pembrolizumab (Keytruda®), a PD-1 inhibitor, in first-line systemic treatment of an Stage IVA lung adenocarcinoma. Three weeks before his eighth cure, the patient's general condition deteriorated, including loss of appetite, fatigue, nausea, and a slight weight loss. He also reported headaches. As an adrenal insufficiency was suspected, a substitution treatment consisting of hydrocortisone was initiated. The originality of this case lies in the relevance of also considering non-specific symptoms in cancer patients under immunotherapy, the emergency of the diagnosis, and the recommended medical management.

The aim of this article is direct your attention to this rare but potentially fatal adverse event of immunotherapy, with its new treatments that you will encounter increasingly often in your practice, and to revise some cases already published in the literature, in addition to another personal case.

KEY WORDS

Adrenal insufficiency, hypophysitis, immunotherapy, pembrolizumab

Les immunothérapies de types inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, tels que les inhibiteurs du récepteur Programmed Cell Death 1 (PD-1) ou du ligand de PD-1 (PD-L1), sont des nouvelles armes thérapeutiques contre le cancer, de plus en plus utilisées de nos jours.

Le cas présente un homme de 72 ans, traité par pembrolizumab (Keytruda®), un inhibiteur de PD-1, en première ligne de traitement systémique d'un adénocarcinome pulmonaire de stade IVA. Trois semaines avant sa huitième cure, il développe un tableau d'altération de l'état général avec de l'inappétence, des nausées, de l'asthénie et un léger amaigrissement. L'interrogatoire systématique révèle des céphalées occasionnelles. Devant ce tableau, une insuffisance corticotrope a été décelée et un traitement de substitution par hydrocortisone a immédiatement été instauré.

L'intérêt de ce cas réside dans l'importance de porter attention aux symptômes aspécifiques chez des patients cancéreux sous immunothérapie, l'urgence du diagnostic et la prise en charge thérapeutique préconisée.

Le but de cet article est d'éveiller notre attention quant à cet effet secondaire rare mais potentiellement mortel de ces nouvelles thérapies auxquelles nous serons de plus en plus confrontés dans notre pratique et de revoir les quelques cas déjà publiés en détail dans la littérature ainsi qu'un autre cas personnel.

What is already known about the topic?

Immunotherapies are increasingly employed in oncology. Concerning their toxicities, those related to the endocrine system are at times difficult to recognize and may be fatal in the absence of diagnosis. Their physiopathology is still poorly understood.

Que savons-nous à ce propos ?

Les immunothérapies font l'objet d'un usage croissant dans le domaine de l'oncologie. Parmi les toxicités, celles touchant le système endocrinien peuvent être difficiles à reconnaître et potentiellement mortelles en l'absence de diagnostic. La physiopathologie reste encore mal comprise.

What does this article bring up for us?

This article informs us about the different presentation modes of endocrine disorders induced by immunotherapy, in addition to their incidence, evolution, and main symptoms that should catch our attention in patients under such medications. It points out the differences between the different immunotherapy agents. It provides guidelines that should be followed in case of a potential hypophysitis, as well as an opportunity to discuss the possibility of systematic screening.

Que nous apporte cet article ?

Cet article nous renseigne sur les différents modes de présentation des endocrinopathies liées à l'immunothérapie, ainsi que sur leur incidence, leur évolution et principalement sur les symptômes devant attirer notre attention chez les patients traités par immunothérapie. Il cible les différences notables entre les différents agents d'immunothérapie. Il donne une ligne de conduite à suivre lorsque l'on se retrouve face à une hypophysite potentielle et discute d'un éventuel dépistage systématique.

INTRODUCTION

Les immunothérapies de types inhibiteurs des points de contrôle immunitaires sont des nouvelles armes thérapeutiques contre le cancer, de plus en plus utilisées de nos jours.

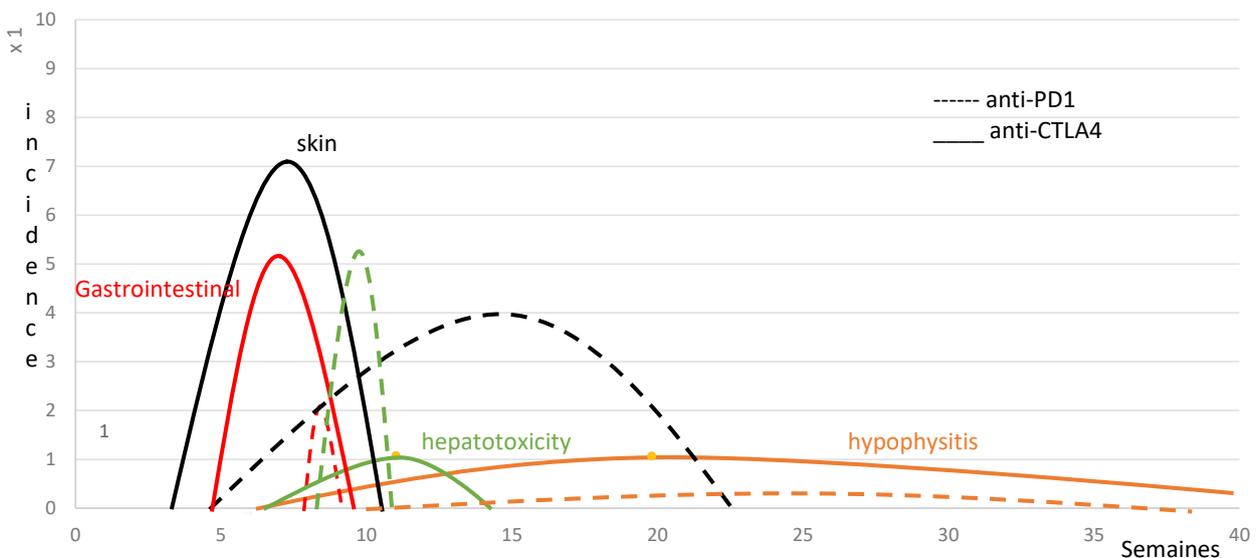
Il existe différents types d'immunothérapies selon la cible qui est inhibée : les anti-CTLA4 (ipilimumab) plus anciens et donc plus étudiés, ainsi que les anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) et les anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab et durvalumab), plus récents.

Les effets secondaires des immunothérapies peuvent toucher tous les organes, probablement suite à l'activation des lymphocytes T et à des ressemblances entre les antigènes du soi et les antigènes tumoraux ciblés par ces traitements (1). Elles peuvent induire un rash cutané, une hépatotoxicité, des diarrhées, des pneumonies interstitielles, des endocrinopathies...

Au niveau endocrinien, les affections les plus fréquentes sont l'hypophysite, les dysfonctions thyroïdiennes, le diabète de type 1 et l'insuffisance surrénalienne (2-4).

La chronologie d'apparition et de disparition de ceux-ci est assez constante et est représentée sur la figure 1, qui compare d'une part les anti-CTLA4 et d'autre part les anti-PD1 (5,6). Les effets secondaires apparaissent plus tardivement avec les anti-PD1 par rapport aux anti-CTLA4. De plus, la sévérité des effets secondaires (grades) est plus importante pour ces derniers que pour les autres immunothérapies (7). L'incidence des différentes atteintes est plus élevée pour les anti-CTLA4, excepté pour l'hépatotoxicité qui est plus fréquemment rencontrée avec les anti-PD1. Selon la figure 1, le premier organe touché est la peau, suivi du tube digestif et ensuite par le foie et le système endocrinien. Des monitorings de ces différentes fonctions sont nécessaires durant le traitement (8,9).

FIGURE 1. Comparaison de la cinétique d'apparition/disparition des effets secondaires immuno-médiés sous anti -PD1 et anti-CTLA4 (5,6)



Représentation de la chronologie d'apparition et de disparition des effets secondaires immuno-médiés les plus fréquemment observés sous immunothérapie à l'aide de courbes, en pointillés pour les anti-PD1 et en ligne continue pour les anti-CTLA4. Une couleur différente est attribuée à chaque organe. L'incidence est représentée en ordonnée en pourcentages. Adapté de Weber J.S. et al. références 5 et 6.

Par ailleurs, la survenue d'un effet secondaire immuno-médié lors d'un traitement par immunothérapie serait associée à une meilleure réponse au traitement et un meilleur pronostic pour le patient, et ce particulièrement pour les complications cutanées et endocrinienne, comme le montre l'article de Das et Johnson (1). Ce critère pourrait même être utilisé à l'avenir comme biomarqueur de la réponse au traitement. Cette observation est plus fortement associée aux anti-PD1/PD-L1 qu'aux anti-CTLA4.

Le fait que les réactions cutanées et endocriniennes sont plus souvent associées à un meilleur pronostic découle plus probablement de ressemblances entre des antigènes de ces organes et ceux de la tumeur plutôt que d'une association établie entre une immunothérapie et un organe particulier.

Par contre, il n'y a pas de relation établie entre la sévérité de l'atteinte d'organe et la réponse au traitement, de même qu'une survenue précoce d'effet secondaire immuno-médié ne procure pas un meilleur pronostic.

On ne sait pas cibler actuellement les patients plus à risque de présenter ces complications, si ce n'est que des antécédents de maladie auto-immune pourraient prédisposer au développement d'effets secondaires sur immunothérapie (4,8). Le sexe masculin et l'âge avancé sont des facteurs de risques probables (4,8).

Le cas que nous allons présenter rapporte un effet secondaire rare et potentiellement mortel du pembrolizumab.

Nous avons réalisé une revue de la littérature à la recherche de cas similaires rapportés avec la même médication et celle-ci s'est révélée assez limitée. Nous avons également pu revoir un autre cas d'hypophysite sur pembrolizumab.

Le but de cette publication est de pointer les symptômes devant attirer notre attention chez des patients traités par immunothérapie afin d'accélérer la prise en charge.

De plus, nous allons discuter de l'application des grades de sévérité des effets secondaires selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (7,8) aux endocrinopathies, du traitement de la crise, ainsi que du type de surveillance préconisée avec ce type de traitement.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 72 ans, ancien tabagique ayant comme antécédent une BPCO Gold 3. On lui diagnostique un adénocarcinome pulmonaire lobaire inférieur droit de stade clinique IIIB en avril 2018, traité par chimiothérapie néoadjuvante (carboplatine et vinorelbine) puis lobectomie inférieure droite, résection en coin d'un nodule du lobe supérieur droit et curage ganglionnaire, concluant à un stade pathologique yIIIA, suivi de chimiothérapie adjuvante (carboplatine et vinorelbine). Une rechute tumorale est mise en évidence en juin 2019, avec expression de PD-L1 dans 90% des cellules tumorales, et une immunothérapie par pembrolizumab est débutée en juillet 2019 en première ligne de traitement systémique de la maladie devenue de stade clinique IVA.

En décembre 2019, le patient se présente avec une dégradation de l'état général depuis trois semaines alors qu'il allait recevoir sa huitième cure de pembrolizumab (à 21 semaines de l'initiation du traitement). Il se plaint de nausées, d'asthénie et d'inappétence avec amaigrissement (- 1,7 kg).

Il rapporte également des céphalées occasionnelles mais pas de trouble de la vision.

L'examen clinique est strictement normal avec une tension artérielle à 115/70 mmHg.

Face à ce tableau, un contrôle biologique complet et notamment de l'axe hypophysaire est réalisé (cortisol et ACTH à 8h, FSH, LH, testostérone, IGF-1, prolactine, TSH, T4 libre) afin d'exclure un effet

secondaire touchant le système endocrinien. Cette biologie sanguine met en évidence une insuffisance corticotrope avec un cortisol à 1,11 µg/dL (nl > 10), un ACTH à 10.53 pg/mL (nl : 10 – 60) ainsi qu'une légère hyperprolactinémie à 22.7 µg/L (nl : 3.7 – 17.9) mais pas de troubles ioniques, le reste du bilan hormonal étant rassurant en particulier une T4 libre et un taux de testostérone (603 ng/dL) normaux.

Le diagnostic d'une insuffisance corticotrope est posé et du Solucortef 100 mg iv est immédiatement administré, relayé par la suite par de l'hydrocortisone initialement à raison de 20 mg le matin vers 8h et 10 mg en début d'après-midi vers 14h. L'immunothérapie est mise en pause le temps de la résolution des symptômes. L'amélioration clinique est remarquable dès l'administration de l'hydrocortisone.

La huitième cure de pembrolizumab est ainsi administrée fin décembre 2019, parallèlement à la poursuite de l'hydrocortisone, dont la dose est ramenée à 15 mg le matin et 5 mg en début d'après-midi mais devra être majorée en cas d'infection, d'intervention chirurgicale ou de stress majeur.

Une IRM hypophysaire réalisée à 2 mois a exclu de façon formelle une autre cause d'insuffisance corticotrope et un élargissement de l'hypophyse.

Huit mois plus tard, le patient reçoit sa 18^{ème} cure de pembrolizumab et présente un bon état général. Il a bien répondu au traitement et est stable d'un point de vue oncologique, l'immunothérapie étant toujours en cours. Vu l'absence de récupération de la fonction corticotrope, le traitement de substitution par hydrocortisone à dose substitutive a été maintenu.

Il n'a pas présenté d'autres complications.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Face à des plaintes aspécifiques de type nausées et asthénie, fréquentes chez un patient en traitement pour un cancer métastatique, un contrôle de l'axe hypophysaire (cortisol et ACTH à 8h, FSH, LH, testostérone, IGF-1, prolactine, TSH, T4L) a été réalisé et a permis de mettre en évidence une insuffisance corticotrope sur hypophysite. L'amélioration rapide de la symptomatologie à l'initiation du traitement substitutif par hydrocortisone a permis de confirmer le diagnostic et de reprendre l'immunothérapie.

Une IRM a été pratiquée afin d'exclure une autre cause d'insuffisance corticotrope.

Huit case-reports similaires d'hypophysite sur pembrolizumab ont été rapportés avec suffisamment de détails dans la littérature pour permettre une analyse de la présentation clinique de cette pathologie. Ils sont repris dans le Tableau 1, tout comme un cas supplémentaire (le cas n°9) diagnostiqué récemment au CHU UCL Namur (Site Godinne). Dans tous les cas, les symptômes annonciateurs étaient aspécifiques.

TABLEAU 1. Comparaison de différents cas d'hypophysite sous pembrolizumab

Sexe	Age	Cancer	Symptômes	Déficit	Début des symptômes	IRM	Traitement initial	Statut	
1	F	56	Mélanome	Céphalées, asthénie, inappétence	Hypothyroïdie primaire Insuffisance corticotrope	8 ^e cycle/ 36 semaines	-	Prednisolone 7.5 mg/j Levothyroxine 50 mcg/j	Progression maladie, maintient hormonothérapie
2	H	62	ADC ampullaire	Inappétence	Insuffisance corticotrope et gonadique	5 ^e cycle/ 30 semaines	-	Cortisone 37.5 mg/j Testostérone gel 50 mg	Progression maladie, maintient substitution
3	H	63	Carcinome sarcomateux du poumon	Inappétence, amaigrissement	Insuffisance corticotrope	5 ^e cycle/ 27 semaines	Brillance post-hypophyse diminuée	Prednisolone 7.5 mg/j	Progression maladie, maintient substitution
4	F	80	Mélanome	Céphalées, faiblesse musculaire	1) Hypothyroïdie AI (2 ^e cycle) 2)Insuffisance corticotrope	9 ^e cycle	Normale	L-thyroxine Hydrocortisone	Pas de progression tumorale
5	F	55	Sein	Hypotension artérielle	Insuffisance corticotrope Hypothyroïdie primaire	1 an	Normale	Cortisol iv 2 mg/kg puis à dose physiologique po	Pas de donnée
6	F	60	NSCLC	Asthénie, inappétence, amaigrissement, nausées, arthralgies.	Insuffisance corticotrope et Hypothyroïdie primaire	39 mois (15 mois après l'arrêt)	Normale	Hydrocortisone	Pas de donnée
7	F	85	Carcinome épidermoïde pulmonaire	Asthénie, inappétence	Insuffisance corticotrope	8 ^e cycle	Rehaussement diffus de la glande mais pas d'élargissement.	Hydrocortisone	Maintient traitement de substitution
8	H	59	NSCLC	Asthénie, inappétence	Insuffisance corticotrope précédée d'une hypothyroïdie primaire	5 ^e cycle, 4 mois plus tard	Normale	Levothyroxine et Hydrocortisone	Pas de donnée
9	F	59	Carcinome bronchique épidermoïde	Asthénie, arthralgies, céphalées, inappétence	Insuffisance corticotrope et thyrotrope	6 ^e cycle/16 semaines	Normale	Hydrocortisone L-thyroxine	Maintient du traitement de substitution
10	H	72	ADC bronchique	Nausées, asthénie, inappétence, céphalées, amaigrissement	Insuffisance corticotrope	8 ^e cycle/18 semaines	Normale	Solumédrol 100 mg iv relayé par hydrocortisone.	Maintient du traitement de substitution, pas de progression tumorale

Abréviations : F (femme), H (homme), ADC (adénocarcinome), NSCLC (non small cell lung carcinoma), AI (auto-immune).

Synthèse de cas d'hypophysite sous pembrolizumab détaillés dans la littérature (références reprises ci-dessous), les cas 9 et 10 ont été observés au CHU Mont-Godinne, le patient numéro 10 faisant l'objet du Case Report. Patients n°1,2,3 (13); Patient n°4 (15); Patient n°5 (10); Patient n°6 (16); Patient n°7 (11); Patient n°8 (17); Patient n°9: cas personnel observé au CHU Mont-Godinne; Patient n°10: cas rapporté.

Par analogie avec notre cas, on voit que l'atteinte corticotrope était constante et isolée dans sept cas sur neuf. Dans cinq cas sur neuf, l'atteinte a néanmoins été précédée ou suivie d'une hypothyroïdie primaire. L'IRM montrait dans deux cas une modification du rehaussement mais jamais d'élargissement de la glande. Le déficit s'est présenté au plus tôt lors du cinquième cycle d'immunothérapie. Nous avons trouvé deux cas où l'hypophysite s'est manifestée des mois après l'arrêt du traitement par pembrolizumab (10,11). Une corticothérapie de substitution a été immédiatement instaurée à chacun d'entre eux sans administration préalable de cortisone à dose supra-physiologique. Ce traitement a dû être maintenu chez tous les patients.

Si l'on compare à l'expérience du Massachussets General Hospital (12) qui porte sur la survenue d'hypophysite avec les différentes immunothérapies existantes et qui comprend 22 patients traités par anti-PD1, l'hypophysite est rarement rencontrée avec ce médicament (0,5%) contrairement à l'ipilimumab (13,6%), probablement à cause de l'expression de CTLA4 au niveau de l'hypophyse, ou lors de l'usage combiné de deux anticorps (CTLA4 et PD1/PDL1) (6,4%). L'hypophysite s'est déclarée relativement tôt après l'instauration de l'immunothérapie (18 semaines si l'on se base sur le commencement des symptômes). L'hypophysite apparaîtra plus rapidement avec les CTLA4 car ils interviennent plus tôt dans la reconnaissance immunitaire (2), on rapporte neuf semaines (7-11) après le début de l'immunothérapie pour les anti-CTLA4, 26 semaines (18-44) pour les anti-PD1 et 13 semaines (7-18) pour les associations anti-CTLA4/anti-PDL1. L'âge de survenue moyen était de 61,5 ans dans cette série où il y avait 12 hommes pour 10 femmes.

Une hyponatrémie a été retrouvée chez la moitié d'entre eux, les symptômes principaux au diagnostic étant la fatigue, les nausées, les myalgies/arthralgies.

L'IRM n'a montré un élargissement de la glande que dans cinq cas sur 18.

La fonction corticotrope était la fonction hypophysaire la plus fréquemment touchée, avec une atteinte isolée dans 82% des cas. On n'a pas retrouvé de déficit en hormone de croissance ni de diabète insipide. Une élévation de la prolactine a été observée dans certains cas. La plupart du temps, une corticothérapie à dose supra-physiologique n'était pas nécessaire et une hormonothérapie de substitution était suffisante.

Les fonctions gonadotropes et thyrotropes peuvent être récupérées à distance mais la plupart du temps la fonction corticotrope est perdue (2,13). Nous n'avons à l'heure actuelle aucun moyen de prédire la récupération éventuelle des fonctions hypophysaires.

La Société Française d'Endocrinologie (9) apporte une nuance quant à l'application des CTCAE (7) en cas d'endocrinopathie étant donné que les grades sont peu distinguables en pratique et qu'ils

entraînent des traitements considérablement différents. Elle recommande plutôt d'instaurer une hormonothérapie de remplacement et de n'administrer des corticoïdes à dose supra-physiologique qu'aux atteintes sévères présentant des symptômes tumoraux tels que céphalées et amputation du champ visuel. L'immunothérapie peut être maintenue sauf en cas d'atteinte sévère. Cette même association recommande le dépistage systématique des endocrinopathies par un dosage de la glycémie, de la TSH, de la T4L, du cortisol à 8h et de la testostérone à chaque cure durant les six premiers mois puis une cure sur deux les six mois suivants, ainsi que lors de manifestation de symptômes évocateurs (14). Cette manière de faire est encore peu rencontrée en pratique et n'est pas réalisée au CHU UCL Namur (Site Godinne) en routine.

De plus, il semble illogique de prévoir un suivi plus rapproché à l'initiation du traitement alors que les manifestations d'insuffisance hypophysaire ne prennent place que relativement tard après l'instauration du traitement et que, de plus, cette durée varie d'un agent à l'autre. Ne serait-il pas plus judicieux de débiter le suivi biologique à partir de 15 semaines de traitement (ou le cinquième cycle) pour le pembrolizumab étant donné qu'aucun cas n'a été décelé plus tôt et sept semaines pour l'ipilimumab et les thérapies combinées ?

Pour conclure, l'hypophysite est un effet secondaire rare du pembrolizumab qu'il est primordial de dépister étant donné l'omniprésence de l'insuffisance corticotrope dont les conséquences sont potentiellement fatales. L'insuffisance corticotrope est une pathologie insidieuse, les symptômes sont aspécifiques. Ils peuvent être confondus avec ceux liés à l'évolution de la pathologie néoplasique métastatique et entraîner un diagnostic tardif avec des conséquences désastreuses. Il faut rester attentif aux symptômes aspécifiques tels que nausées, l'asthénie, la faiblesse musculaire, les céphalées, mais aussi à l'hypotension artérielle, l'hypoglycémie, l'hyponatrémie... Les symptômes tumoraux sont moins fréquents et rarement à l'avant plan.

Une biologie comprenant les différents dosages hormonaux et en particulier une cortisolémie à 08h du matin devra être réalisée avant l'instauration de l'immunothérapie et lorsqu'une atteinte endocrinienne est suspectée. Mais ne serait-il pas plus judicieux de pratiquer un dépistage systématique d'une insuffisance hypophysaire en réalisant des bilans endocriniens en cours de traitement comme le recommande la Société Française d'Endocrinologie plutôt que d'attendre que celle-ci se présente et risquer de ne pas la reconnaître ? Le moment d'instauration de la surveillance devrait tenir compte du délai d'apparition de l'hypopituitarisme en fonction du type d'immunothérapie.

Notons que la survenue d'un effet secondaire immuno-médié serait associée à une meilleure

réponse à l'immunothérapie et à un meilleur pronostic, et ce principalement pour les localisations cutanées et endocriniennes.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Ne pas banaliser les symptômes aspécifiques tels que l'asthénie, les nausées et les céphalées chez des patients traités par immunothérapie.

RÉFÉRENCES

1. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and antitumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J ImmunoTher Canc.* 2019 ; 7 : 306.
2. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G. Autoimmune Endocrine Dysfonctions Associated with Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(10) : 2560. Doi : 10.3390/ijms20102560.
3. O'Kane G, Labbé C, Doherty M, Young K, Albaba H, Leigh N. Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death Protein-1 Axis Inhibitors in Lung Cancer. *Oncol.* 2017; 22(1): 70-80.
4. Gonzales-Rodriguez E, Rodriguez-Abeu D. Immune Checkpoint inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncol.* 2016; 21(7) : 804-816.
5. Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL *et al.* Safety profile of nivolumab in patients with advanced melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33(suppl) : abstr 9018.
6. Weber JS, Kähler K, Hauschild A. Management of Immune-Related Events and Kinetics of Response with Ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30(21) : 2691-2697.
7. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2017 ; 28(suppl 4) : 119-142.
8. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Taillade L *et al.* Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer.* 2018 ; 91 : 21-29. DOI:10.1016/j.ejca.2017.12.008.
9. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P. *et al.* Endocrine side-effects of new anticancer therapies : Overall monitoring and conclusions. *Ann Endocrinol.* 2018; 79(5) : 591-595. Doi : 10.1016/j.ando.2018.07.005.
10. Oristrell G, Baneras J, Ros J, Munoz E. Cardiac tamponade and adrenal insufficiency due to pembrolizumab : a case report. *Eur Heart J. Case Reports.* 2018 ; 2(2), 1-5.
11. Tanaka S, Kushimoto M, Nishizawa T, Takubo M, Mitsuke K, Ikeda J *et al.* Isolated ACTH deficiency during single-agent pembrolizumab for squamous cell lung carcinoma : a case report. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020; 6 :1. Doi :10.1186/s40842-019-0092-9
12. Faje A, Reynolds K, Zubiri J, Lawrence D, Cohen J, Sullivan R, *et al.* Hypophysitis secondary to Nivolumab and Pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181, 211-219.
13. Lin CH, Chen KH, Chen KY, Shih SR, Lu JY. Immune checkpoint inhibitor therapy – induced hypophysitis, a case series of Taiwanese patients. *J Formos Med Assoc.* 2019; 118: 524-529.
14. Briet C, Albarel F, Kuhn E, Merlen E, Chanson P, Cortet C. Expert opinion on pituitary complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol.* 2018; 79 : 562-568. Doi : 10.1016/j.ando.2018.07.008.
15. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, Viola N, Lanzolla G, Sgro D, *et al.* Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD1/PDL1 blockade : insights from four cases. *Endocrinol. Diabetes Metab Case Rep.* 2019 ; 2019 : 19-0102.
16. Boudjemaa A, Rousseau-Bussac G, Monnet I. Late onset adrenal insufficiency more than 1 year after stopping pembrolizumab. *J Thorac Oncol.* 2018 ; 13(3) : e39-e40.
17. Yamagata S, Kageyama K, Takayasu S, Asari Y, Makita K, Terui K *et al.* Progression of Hypopituitarism after Treatment with Pembrolizumab in a patient with Adrenal Metastasis from Non-small-cell Lung Cancer. *Intern Med.* 2019; 58(24) : 3557-3562.

AFFILIATIONS

1. UCLouvain, Assistante en médecine interne, centre hospitalier EpicURA
2. Service de Pneumologie, CHU UCL Namur et Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Pôle Pneumologie, ORL et Dermatologie (PNEU), Bruxelles.
3. Service d'Endocrinologie et Diabétologie, CHU UCL Namur Site Godinne, Yvoir

CORRESPONDANCE

PR. ETIENNE DELGRANGE
CHU UCL Namur Site Godinne
Service d'Endocrinologie et Diabétologie
B-5530 Yvoir
etienne.delgrange@uclouvain.be

Nodule de la Sœur Marie-Joseph : la face visible de l'iceberg

Laura Wislet⁽¹⁾, Henri Thonon⁽²⁾

Sister Mary-Joseph nodule: the tip of the iceberg

An umbilical lesion must be taken seriously by the practitioner, since it represents a neoplasm in two-thirds of cases, while being either a primary cancer or metastatic disease. Sister Marie-Joseph's nodule is a rare umbilical metastatic lesion, occurring in 1 to 3% of abdominopelvic adenocarcinomas. Its discovery should lead to performing an abdominopelvic scanner and skin biopsy. Therapeutic options include surgery or chemotherapy, but most often, management consists of palliative care. As for its oncological history, this nodule is characterized by its late appearance, and it has been associated with a poor prognosis.

KEY WORDS

Nodule, ombilic, metastasis, adénocarcinome, Sœur Marie-Joseph

Une lésion de l'ombilic doit attirer l'attention du praticien et ne pas être banalisée puisqu'il s'agit dans deux tiers des cas d'une maladie néoplasique, primitive ou métastatique. Le nodule de la Sœur Marie-Joseph est une lésion métastatique ombilicale rare, qui survient dans 1 à 3 % des adénocarcinomes abdomino-pelviens. Sa découverte doit conduire à la réalisation d'une biopsie cutanée et d'un scanner abdomino-pelvien. Les possibilités thérapeutiques comprennent la chirurgie et/ou la chimiothérapie, mais le plus souvent, la prise en charge est palliative. En effet, d'apparition tardive dans l'histoire oncologique, ce nodule est souvent associé à un mauvais pronostic.

What do we know about the topic?

Sister's Marie-Joseph's nodule is a rare lesion, mostly corresponding to an umbilical metastasis of an abdominopelvic adenocarcinoma. Given its late appearance in the oncological history, its prognosis is bleak. The diagnostic investigations include an abdominopelvic scanner and lesion biopsy. Treatment is often palliative, but surgery and chemotherapy can be proposed, as they are associated with better survival rates.

Que savons-nous à ce propos ?

Le nodule de la Sœur Marie-Joseph est une lésion rare, correspondant à une métastase ombilicale d'un adénocarcinome abdominopelvien. Vu son apparition tardive dans la maladie oncologique, son pronostic est souvent sombre. Sa mise au point comprend une biopsie de la lésion et un scanner abdominopelvien. Le traitement est souvent palliatif mais la chirurgie et la chimiothérapie peuvent être proposées et offre une meilleure survie.

What does this article bring up for us?

Because this lesion is rare, exposing a new case is likely to extend the knowledge of practitioners, while preventing this lesion from being trivialized.

Que nous apporte cet article ?

Cette lésion étant rare, le fait d'exposer un nouveau cas permet d'améliorer les connaissances des praticiens, et d'éviter que cette lésion ne soit banalisée.

INTRODUCTION

Le nodule de la Sœur Marie-Joseph est une métastase cutanée localisée au niveau de l'ombilic, présente dans 1 à 3 % des adénocarcinomes abdomino-pelviens (1). D'apparition tardive dans l'évolution de la maladie elle est associée à un mauvais pronostic. Dans un tiers des cas, elle représente la première manifestation de la maladie cancéreuse (2, 4).

CAS CLINIQUE

Une patiente de 93 ans est adressée au service des urgences par son médecin traitant pour mise au point d'une lésion cutanée ombilicale apparue en quelques semaines et devenue douloureuse depuis quelques jours. L'interrogatoire systématique de la patiente met en évidence une perte d'appétit depuis une semaine et des diarrhées depuis plusieurs mois. Elle ne signale pas de perte de poids ni de douleur abdominale ou d'altération de l'état général. Ses antécédents sont marqués par une démence d'Alzheimer débutante, une maladie lithiasique rénale, une dégénérescence maculaire liée à l'âge et une thrombose veineuse profonde récente traitée par anticoagulant direct. À l'examen clinique de l'abdomen on objective une tuméfaction ombilicale de 15 mm de diamètre, ferme, douloureuse, érythémateuse et légèrement suintante. La palpation profonde de l'abdomen, diffusément douloureuse, révèle une masse abdominale de 10 cm de diamètre. Le péristaltisme est présent et normal. Devant la suspicion d'adénocarcinome abdomino-pelvien sous-jacent, un scanner abdominal injecté est réalisé. Cet examen montre un processus expansif pelvien en rapport étroit avec le rectum et le sigmoïde ainsi qu'une carcinomatose péritonéale. On note également la présence de lésions spléniques et hépatiques. Une biopsie de la lésion ombilicale permet de poser le diagnostic de métastase d'un carcinome séreux papillaire grade III.

DISCUSSION

Le diagnostic différentiel d'un nodule ombilical comprend des affections bénignes comme un botryomycome, une omphalite, les hernies et les localisations ombilicales de la maladie de Crohn ou de l'endométriose (1,2). Mais ce type de lésion peut également correspondre dans deux tiers des cas à une tumeur maligne primitive ou une métastase (3). Le nodule de la Sœur Marie-Joseph est une métastase cutanée ombilicale d'un adénocarcinome abdomino-pelvien dans la plupart des cas (90%). Un carcinome épidermoïde, un mélanome ou un sarcome sont retrouvés plus rarement (10%). C'est la sœur et infirmière Marie-Joseph qui en 1928, à la clinique Mayo dans le Minnesota, a découvert l'association entre ce nodule et un carcinome de l'estomac et lui a donné son nom. Il est décrit pour la première fois par Sir Hamilton Bailey en 1949 dans son livre "Physical signs in clinical surgery" (3,4). Ce nodule se présente sous la forme d'une tuméfaction arrondie, irrégulière, indurée, souvent douloureuse et suintante, parfois prurigineuse. Il peut prendre différentes couleurs : blanc, violet, rouge, brun. Il mesure généralement entre 5 et 20 mm de diamètre, mais peut atteindre jusqu'à 10 cm. Parfois ulcéré, fissuré ou nécrotique, son évolution est parfois caractérisée par un écoulement de sang, de pus ou de liquide séreux (2,4).

FIGURE 1. Vue macroscopique d'un nodule de la Sœur Marie-Joseph (ombilic)



Ce nodule de la Sœur Marie-Joseph est rare, il est présent dans 1 à 3 % des adénocarcinomes abdomino-pelviens (1). On le retrouve plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Les lésions primitives doivent être recherchées en priorité au niveau de l'estomac (25%), de l'ovaire (12%), du colon (10%) ou du pancréas (7%). L'Endomètre, le col utérin, les voies biliaires et l'intestin grêle sont des localisations plus rares (4). Dans un tiers des cas, l'origine du cancer primitif n'est pas identifiée. La découverte d'un tel nodule doit impérativement mener à la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien et d'une biopsie de la lésion afin d'obtenir un diagnostic anatomopathologique (2). Par contre, bien que la plupart des auteurs référencés ci-dessous conseillent le dosage des marqueurs tumoraux dans un but diagnostique, les dernières recommandations d'oncologie sont en défaveur de cette attitude (5). Cette lésion néoplasique secondaire est généralement associée à une situation oncologique avancée avec la présence de métastases profondes en particulier hépatiques comme c'est le cas chez la patiente. Le pronostic est globalement sombre avec une survie moyenne de onze mois (2,4) bien que des survies dépassant les quatre ans soient décrites (6). La prise en charge est souvent palliative (1,3). Lorsqu'un traitement est possible, l'association d'une chirurgie à l'administration d'une chimiothérapie est associée à une meilleure survie (21 mois) qu'un traitement par chimiothérapie (10.3 mois) ou chirurgie (7.4 mois) seule (3).

FIGURE 2.



Tomodensitométrie abdominale montrant le nodule métastatique sous cutané associé à un processus expansif probablement d'origine gynécologique, en rapport étroit avec le colon et le sigmoïde ainsi qu'une carcinomatose péritonéale.

CONCLUSION

Bien que peu fréquent, le nodule de la Sœur Marie-Joseph doit être reconnu par le praticien car il représente souvent le seul signe d'une maladie oncologique sous-jacente.

RÉFÉRENCES

1. Touré PS, Tall CT, Dioussé P, Berthé A, Diop MM, Sarr MM, et al. Nodule de Sœur Marie-Josèphe révélateur de carcinomes digestif et ovarien: à propos de 4 cas. *Pan Afr Med J.* 2015 ; 22: 269.
2. El khadir A., Hliwa W, Alaoui R. Métastase cutanée ombilicale (ou nodule de Sœur Marie-Joseph) révélatrice d'un adénocarcinome grêlique - A propos d'un cas. *HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale.* 2013; (4) : 264.
3. Gabriele R, Conte M. Umbilical Metastasis: Current Viewpoint. *Adult Umbilical Reconstruction.* 2017 ; 367-380.
4. Palaniappan M, Jose WM, Mehta A, Kumar K, Pavithran K. (Umbilical metastasis: a case series of four Sister Joseph nodules from four different visceral malignancies. *Curr Oncol.* 2010; 17(6) : 78-81.
5. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 ; 26 : v133-v138.
6. Razafindrafara Herilalio Elisabeth, et al. Un deuxième cas de nodule de Soeur Marie-Joseph à Madagascar. *Revue malgache de cancérologie.* 2017 ; 2(1) : (42-8).

AFFILIATIONS

1. Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, service des Urgences, B-1200 Bruxelles
2. CHU-UCL Namur site Godinne, B-5530 Yvoir

CORRESPONDANCE

DR. HENRI THONON
CHU-UCL Namur Site Godinne
Service des urgences
Avenue G. Therasse 1
B-5530 Yvoir
Henri.thonon@uclouvain.be



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



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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

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

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

ARTICLE SUBMISSION

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

It will certify that all authors have validated and approved the submitted version of the article.

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

ARTICLES

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

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

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

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

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 200 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

REFERENCES

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

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

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

Exemple :

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

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

Citing chapters: Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted via the website <https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Editorial manager
email isabelle.istasse@uclouvain.be

daflon[®] 500 **MICRONISÉ**

Soulage rapidement les symptômes de la maladie veineuse chronique¹



Daflon 500mg le seul phlébotrope avec le plus haut grade de recommandation dans les guidelines internationales^{2*}



DENOMINATION DU MEDICAMENT Daflon 500 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir le résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** - Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques. - Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** : Maladie veineuse Posologie usuelle: 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - **Maladie hémorroïdaire** **Crise aiguë** : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours. Traitement de fond : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**** L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **INTERACTION(S)**** aucune interaction n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **GROSSESSE / ALLAITEMENT**** Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant la grossesse. On ne sait pas si la substance active / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Daflon 500 mg en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. **FECONDITE** EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** EFFETS INDESIRABLES**: **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). Les effets ou évènements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles): **Affections du système nerveux** : rare: vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastro-intestinales** : fréquent: diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent: colite. – **Fréquence indéterminée***: douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : rare: prurit, rash, urticaire – **fréquence indéterminée***: œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. *Expérience rapportée après la commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg**: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Allée Marconi - Villa Louvigny - L-2120 Luxembourg - Tél : +352 2478 5592 - Fax : +352 2479 5615 - E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu - Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>. **SURDOSAGE**** L'expérience de surdosage avec Daflon est limitée. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés en cas de surdosage sont des troubles gastro-intestinaux (tels que : diarrhée, nausée, douleur abdominale) et des réactions cutanées (prurit, rash). Le traitement d'un surdosage doit consister en un traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES**** Veinotonique et vasculoprotecteur. Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse ; au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire ; au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **PRESENTATION**** Boîte de 30, 36, 60, 90, 120 et multipack de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Belgique : BE145153 ; G.H. Luxembourg : 2008079860. **MODE DE DELIVRANCE** Libre. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** date de l'approbation: 05/2019 **pour une information complète, se référer au RCP. BF DN NA 05 19 - Date d'approbation du RCP abrégé : 10/10/2019. BFR DN BI 21 I1 PP 01 – Date d'approbation de l'information médicale : 15/12/2020

Prix public (= à charge du patient)	BE	LUX
180 comprimés	€ 48,87	€ 47,48
120 comprimés	€ 35,98	€ 34,96
90 comprimés	€ 30,72	€ 29,85
60 comprimés	€ 22,75	€ 22,11
30 comprimés	€ 14,23	€ 13,83

1. Adapté de Yanushko et al. Phlebology. 2014;21(3):146-1511. 2. Adapté de Nicoloides et al. Int Angiology. 2018;37(3): chapter 8. * À l'heure actuelle



Conditionnement	Prix public	Patient actif	Patient VIPO
Trimbow® pMDI single pack	€ 62,66	€ 12,10	€ 8,00
Trimbow® pMDI tri-pack	€ 163,85	€ 12,10	€ 8,00

La première trithérapie fixe disponible dans le traitement de l'asthme^{1*}

La seule trithérapie fixe en formulation extrafine¹



dipropionate de béclométazone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

* Traitement d'entretien chez les patients asthmatiques adultes insuffisamment contrôlés avec une combinaison d'entretien d'un LABA et d'une dose modérée d'ICS, ayant présenté, au cours des 12 derniers mois au minimum une exacerbation¹ ; 2x2 inhalations par jour.¹

Disponible aussi en tri-pack. Remboursé en B.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométazone (béclométazone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométazone (béclométazone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Excipient(s) à effet notoire : Trimbow contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Bronchopneumopathie chronique obstructive: Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). Asthme: Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie: Adultes: La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta 2 agoniste de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbow. Asthme: Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow (87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation. **Réduction progressive de la dose:** L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométazone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée. **Populations particulières :** Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). **Insuffisance rénale:** Insuffisance rénale légère à modérée: il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique :** BPCO: Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Asthme: La sécurité et l'efficacité de Trimbow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation » - rubrique 4.2 du RCP). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et l'indicateur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement: la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométazone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent: Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires¹, rhinopharyngite¹. Peu fréquent: Grippe¹, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose oropharyngée, (oro)pharyngite fongique, sinusite¹, rhinite¹, gastroentérite¹, candidose vulvovaginale¹. Rare: Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Peu fréquent: Granulopénie¹. Très rare: Thrombopénie¹. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent: Dermatite allergique¹. Rare: Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdème des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare: Inhibition des fonctions surrénaliennes¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent: Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare: Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent: Impatiences¹. Fréquence indéterminée: Hyperactivité psychomotrice¹, troubles du sommeil¹, anxiété¹, syndrome dépressif¹, agression¹, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)¹. Rare: Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent: Céphalée. Peu fréquent: Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie¹, hypoesthésie¹. Rare: Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée: Vision floue¹ (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare: Glaucome¹, cataracte¹. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent: Inflammation de la trompe d'Eustache¹. **Affections cardiaques :** Fréquence indéterminée: Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare: Angor (stable¹ et instable), extrasystoles (ventriculaires¹ et supra-ventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent: Hyperhémie, bouffée vaso-motrice¹, hypertension artérielle. Rare: Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent: Dysphonie. Peu fréquent: Crise d'asthme¹, toux, toux productive¹, irritation de la gorge, épistaxis¹, érythème pharyngé. Rare: Bronchospasme paradoxal¹, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare: Dyspnée¹. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent: Diarrhée¹, bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, sensation de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent: Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare: Angioedème¹. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent: Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses¹, douleur musculo-squelettique du thorax¹. Très rare: Retard de croissance¹. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare: Dysurie¹, rétention urinaire, néphrite¹. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent: Fatigue¹. Rare: Asthénie. Très rare: Œdèmes périphériques¹. **Investigations :** Peu fréquent: Protéine C-réactive augmentée¹, numération plaquettaire augmentée¹, acides gras libres augmentés¹, insuline sanguine augmentée¹, acidocétose¹, diminution de la cortisolémie¹. Rare: Augmentation de la pression artérielle¹, diminution de la pression artérielle¹. Très rare: Diminution de la densité osseuse¹. ¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au: **Dipropionate de béclométazone :** Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. **Formotérol :** Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Glycopyrronium :** Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boite Postale 97. B-1000 Bruxelles - Madou. Site internet: www.notifierunefetindesirable.be. E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.