

**MAI 2022**

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



**Louvain  
médical**

**Malformations vasculaires et thérapies  
ciblées antitumorales**

**Fracture du radius distal chez l'adulte**

**Antibiorésistance : une émergence délaissée**

**Hernie discale lombaire ventrale**

NOUVEAU

# RYBELSUS® semaglutide tablets

Dosages	Prix public	Intervention patient (Af)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €

## La puissance d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour !<sup>1</sup>

Remboursé dès le 1<sup>er</sup> décembre 2021

▼ 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 ci-dessous pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de semaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). **Excipient à effet notable :** Chaque comprimé, quel que soit le dosage du semaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications :** Rybelsus 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 afin d'améliorer le contrôle glycémique : • 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 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose initiale de semaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de semaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du semaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou SGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du semaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le semaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. **Quelques doses :** Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. **Populations particulières :** **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le semaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le semaglutide. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du semaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de semaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au semaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiant. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprendrent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le semaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent :** Augmentation de la fréquence cardiaque, éruption, lithiase biliaire, perte de poids. **Rare :** Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. **Description de certains effets indésirables :** **Hypoglycémie :** Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le semaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du semaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du semaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le semaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le semaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du semaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec semaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le semaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par semaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le semaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-semaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-semaglutide ni d'anticorps anti-semaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque :** Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **Déclaration des effets indésirables suspects :** 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 (voir ci-dessous). **Mode de délivrance :** Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. **Numéros d'AMM :** Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 11/2020.

Rybelsus® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

Système national de déclaration des effets indésirables Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.  
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - pharmacovigilance@ms.etat.lu.

changing  
diabetes®

GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist. 1. SPC Rybelsus® 11/2020, Novo Nordisk.  
Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nnbelux@novonordisk.com  
BE21RYB00038 - NOV 2021



## Pour les patients diabétiques de type 2 adultes, dès la bithérapie avec la metformine<sup>1</sup>

## 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](http://www.louvainmedical.be)

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi  
qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> 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](mailto: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

Sergy 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](http://www.louvainmedical.be)

# SOMMAIRE

MAI 2022

## ONCOLOGIE

### Malformations vasculaires : un nouvel espoir grâce aux thérapies ciblées antitumorales

Emmanuel Seront, Valérie Dekeuleneer, Julien Coulie, Ann Van Damme, Laurence Boon, Miikka Vikkula..... 261

## ORTHOPÉDIE

### Prise en charge d'une fracture du radius distal chez l'adulte : le bon traitement pour le bon patient

Antoine Vanderlinden, Ghady El Khoury, Maxime Bonnelance, Xavier Libouton, Olivier Barbier..... 269

## MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

### Antibiorésistance, chronique d'une émergence délaissée

Amel Filali..... 276

## PNEUMOLOGIE

### Anaphylaxies d'origine alimentaire : état des lieux dans une consultation pneumo-allergologique belge

Aurore De Vriendt, Françoise Pirson..... 282

## PSYCHIATRIE

### À propos de la stigmatisation : réflexions autour d'un cas d'AVC de Percheron en expertise psychiatrique

Muriel Boven, Sylvain Dal..... 290

## CAS CLINIQUE

### Une hernie discale lombaire ventrale, une topographie et présentation atypique

Olivier Raskin, Ludovic Kaminski..... 296

# 17e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

## Eméritat du Professeur D. Maiter

**Samedi 1<sup>er</sup> octobre 2022**  
**Auditoire Roi Baudouin B**  
**Avenue Mounier à 1200 Bruxelles**



Accueil - Café à partir de 8h30

9h00: **Introduction**

### Session d'Endocrinologie

Modérateurs: Prof. O. Alexopoulou & Dr F. Furnica

9h10: **L'acromégalie**  
Prof. P. Chanson (Paris)

9h50: **Le syndrome de Cushing**  
Prof. A. Tabarin (Bordeaux)

10h30: Pause café et visite des stands

11h00: **La chirurgie de l'hypophyse**  
Prof. C. Raftopoulos (CUSL Bruxelles)

11h30: **Les pièges de la radiologie hypophysaire**  
Prof. T. Duprez (CUSL Bruxelles)

12h:00 **Les pièges de la biologie hypophysaire**  
Prof. D. Gruson (CUSL Bruxelles)

12h45: Lunch & visite des stands

### Session de Diabétologie

Modérateurs: Dr V. Preumont & Dr A. Loumaye

14h00: **Nouvelles indications des SGLT2i**  
Prof. M. Jadoul (CUSL Bruxelles)

14h25: **L'histoire de l'insuline**  
Prof (ém). M. Buysschaert (CUSL Bruxelles)

14h50: **La chirurgie bariatrique: un nouveau traitement du diabète de type 2**  
Prof. J-P. Thissen (CUSL Bruxelles)

15h15: **La greffe d'ilots de Langerhans: thérapie cellulaire du diabète de type 1**  
Prof. M. Mourad & Dr A. Buemi (CUSL Bruxelles)

15h30: Table ronde

16h00: Clôture

**Frais d'inscription : 75,00 €** livre des conférences & lunch inclus (gratuit pour les médecins en formation)

**Inscription :** au secrétariat d'Endocrinologie et Nutrition (attention indiquez votre numéro INAMI pour l'accréditation ou si vous êtes MACCS, stagiaire médecin...):

- par courrier : avenue Hippocrate 10 à 1200 Bruxelles
- fax : 02/764 54 18
- mail: [congresendo@saintluc-uclouvain.be](mailto:congresendo@saintluc-uclouvain.be)

**Paiement anticipé avant le 10/09/2022** sur le compte Saint-Luc Congrès Endocrino:  
BE47 2100 6670 0080 (SWIFT: GEBABEBB) avec la communication: NOM PRENOM - 258E Endocrino

**Après le 1/09/2022 paiement sur place** sans supplément (**PAS** de bancontact).  
Une **preuve de paiement sera demandée** pour toute émission d'attestation fiscale distribuée le jour du congrès

**Informations :** Secrétariat d'Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 – 1200 Bruxelles - 02/764 54 74  
fax: 02/ 764 54 18 - [congresendo@saintluc.uclouvain.be](mailto:congresendo@saintluc.uclouvain.be)

### Accréditations:

- **Matin:** réunion nationale (rub 3): demandée
- **Après-midi:** éthique & économie (rub 6): demandée



## Malformations vasculaires : un nouvel espoir grâce aux thérapies ciblées antitumorales

Emmanuel Seront, Valérie Dekeuleneer, Julien Coulie, Ann Van Damme, Laurence Boon, Miikka Vikkula

*Louvain Med 2022 mai; 141 : 261-268*

Les malformations vasculaires sont une entité orpheline et complexe. Ces malformations résultent d'anomalies dans le processus d'angiogenèse et sont subdivisées en malformations capillaires, lymphatiques, veineuses, artérioveineuses et mixtes, selon le type de vaisseaux affectés. Jusqu'à il y a quelques années, les options thérapeutiques se limitaient à la sclérothérapie et/ou à la chirurgie, mais ces traitements restaient rarement curatifs ou irréalisables. Ces malformations vasculaires sont, pour la plupart, induites par des mutations impliquant différents gènes et similaires aux mutations oncogéniques. Ces mutations conduisent à une activation excessive des voies de signalisation telles que la voie MAPK et la voie PI3K / AKT / mTOR. Nous soulignons le rôle des thérapies ciblées utilisées en oncologie en tant que traitement de ces anomalies vasculaires.

## Prise en charge d'une fracture du radius distal chez l'adulte : le bon traitement pour le bon patient

Antoine Vanderlinden, Ghady El Khoury, Maxime Bonnelance, Xavier Libouton, Olivier Barbier

*Louvain Med 2022 mai; 141 : 269-275*

La fracture du radius distal est la fracture la plus fréquemment rencontrée dans nos services d'urgences (1). L'objectif de sa prise en charge est la récupération de la fonction nécessaire et non douloureuse (2).

Le choix du traitement dépendra des caractéristiques anatomiques de la fracture ainsi que de la demande fonctionnelle du patient, elle peut aller d'une immobilisation par contention élastique à une prise en charge chirurgicale complexe (1).

Chez les patients qui ont une demande fonctionnelle élevée, le traitement chirurgical des fractures qui présentent un des critères radiologiques suivants après réduction par manoeuvres externes : un raccourcissement du radius de plus de 3 mm, une bascule postérieure de plus de 10° ou un déplacement intra-articulaire de plus de 2 mm, mène à de meilleurs résultats cliniques et radiologiques que le traitement conservateur (3). À l'inverse, avec une demande fonctionnelle limitée, un traitement conservateur doit être privilégié (3), celui-ci donnant les mêmes résultats fonctionnels et moins de complications que la chirurgie (3).

Cet article propose une stratégie de prise en charge et de suivi des fractures du radius distal chez l'adulte.

## Antibiorésistance, chronique d'une émergence délaissée

Amel Filali

*Louvain Med 2022 mai; 141 : 276-281*

L'antibiorésistance (ABR) est un phénomène décrit dès la découverte des premiers antibiotiques. Dans l'euphorie de l'âge d'or des antibiotiques, cette problématique pourtant centrale reste très longtemps occultée. Aujourd'hui l'ABR est un des enjeux de santé publique centraux du XXIème siècle. En effet, les projections dont nous disposons estiment qu'en 2050, chaque année, 10 millions de personnes pourraient mourir des conséquences de l'ABR. A la lumière de ces chiffres, comprendre la complexité de ses déterminants ainsi que le retard pris dans la lutte contre l'ABR paraît fondamental. Problématique globale, la résistance aux antibiotiques est intrinsèquement une problématique géopolitique se situant aux confins des grands enjeux de notre époque. L'appréhender sous ce prisme permettrait de mieux la juguler. Au sein des anti infectieux, les antibiotiques occupent une place unique. Ce sont en effet des médicaments sociétaux qui occupent une place toute particulière dans notre arsenal thérapeutique. Ils sont avec la vaccination et le développement de l'hygiène une des pierres angulaires de la médecine moderne. Sans antibiotiques, pas de chirurgie complexe, de transplantation d'organes solides, de réanimation, de prise en charge des patients oncologiques. Qui plus est la prescription des antibiotiques est du ressort de tout médecin, quel que soit son champ d'exercice, et est parfois du ressort de non-médecins. C'est ainsi de par ses enjeux et sa nature ubiquitaire que le traitement de l'ABR se doit d'être au coeur de nos préoccupations. L'objectif de cet article est de traiter de l'ABR en analysant à la fois ses déterminants et les lignes de réponse qui se dessinent.

## Anaphylaxies d'origine alimentaire : état des lieux dans une consultation pneumo-allergologique belge

Aurore De Vriendt, Françoise Pirson

*Louvain Med 2022 mai; 141 : 282-289*

L'allergie alimentaire est une pathologie fréquente. Sa forme la plus sévère, l'anaphylaxie alimentaire, est potentiellement fatale. Cette étude rétrospective a analysé les anaphylaxies alimentaires de grade > 2 qui ont fait l'objet d'un bilan allergologique chez le même spécialiste aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2017 et 2019.

La population étudiée était principalement adulte (âge moyen de 33,7 ans). Les anaphylaxies étaient majoritairement causées par des allergènes à déclaration obligatoire. Le bilan allergologique reposait sur une anamnèse détaillée, la mise en évidence d'une sensibilisation (*in vivo* et/ou *in vitro*), et dans certains cas la réalisation d'un test de provocation par voie orale. Les crustacés et l'arachide représentaient plus d'un tiers des aliments en cause (38,7%). De l'adrénaline intramusculaire a été administrée dans moins de la moitié des anaphylaxies.

La prise en charge immédiate de l'anaphylaxie alimentaire est encore trop souvent inadéquate en regard des recommandations internationales.

## À propos de la stigmatisation : réflexions autour d'un cas d'AVC de Percheron en expertise psychiatrique

Muriel Boven, Sylvain Dal

*Louvain Med 2022 mai; 141 : 290-295*

Puisque « la santé est le silence des organes », tendons l'oreille. Au départ d'une expertise psychiatrique réalisée aux urgences, un trouble neurocognitif post accident vasculaire cérébral de Percheron est mis en évidence. C'est dans ce contexte que les auteurs se sont questionnés sur le rôle potentiel qu'a joué la stigmatisation de la maladie mentale dans cette errance diagnostique. Ils tentent donc de nous éclairer quant à son existence, son lien avec la maladie mentale et ses conséquences mais également les moyens de la prévenir. Il semble crucial de la comprendre pour mieux l'affronter et améliorer la qualité des soins. Les auteurs insistent par ailleurs sur l'importance de la collaboration entre psychiatres et somaticiens.

## Une hernie discale lombaire ventrale, une topographie et présentation atypique

Olivier Raskin, Ludovic Kaminski

*Louvain Med 2022 mai; 141 : 296-300*

Les lombalgies aiguës représentent un motif récurrent de consultation aux urgences et en médecine générale. Elles sont pour la grande majorité bénignes et peuvent être qualifiées de « communes ». Parmi toutes les étiologies retrouvées, les hernies discales lombaires font partie des plus fréquentes. Ces dernières peuvent entraîner une lombalgie pure mais la plupart du temps une radiculopathie y est associée. Nous décrivons ici un cas de hernie discale antérieure provoquant un effet de masse sur le muscle psoas et aboutissant à une cruralgie par un mécanisme inhabituel. L'évolution clinique du patient sera comparable à celle de la majorité des autres hernies discales et le patient en guérira sans la nécessité de traitement invasif.

# Malformations vasculaires : un nouvel espoir grâce aux thérapies ciblées antitumorales

Emmanuel Seront, MD PhD<sup>1</sup>, Valérie Dekeuleneer, MD<sup>2</sup>, Julien Coulie, MD<sup>2</sup>, Ann Van Damme, MD PhD<sup>3</sup>, Laurence Boon, MD PhD<sup>2,4</sup>, Miikka Vikkula, MD PhD<sup>4</sup>

Vascular malformations: a new hope due to molecular targeted anti-tumor strategies

Vascular malformations are rare diseases that result from disturbances in the angiogenesis process. These malformations are subdivided into capillary, lymphatic, venous, arteriovenous, and mixed malformations, according to the type of affected vessels. Until a few years ago, therapeutic options were limited to sclerotherapy or surgery, but these latter treatments were only rarely curative in nature or often not feasible. The majority of vascular malformations are caused by inherited or somatic mutations in various genes. Of note is that these mutations are similar to oncogenic mutations detected in cancer conditions, causing hyperactivity of essential signaling pathways, including the MAPK and PI3K/AKT/mTOR cascades. In this article, we have highlighted the role of targeted molecular inhibitors as possible therapies for vascular anomalies via repurposing of anticancer drugs;

#### Key-message

- Current anti-cancer agents are promising therapeutic options in the management of vascular malformations
- Detecting mutations in these anomalies could help identify molecular targeted agents
- The improved understanding of the molecular pathways pertaining to vascular malformations could help identify new targets and targeting strategies, which could similarly represent future therapeutic options for cancer treatment.

#### KEY WORDS

Vascular malformations, rapamycin, sirolimus, alpelisib, trametinib

Les malformations vasculaires sont une entité orpheline et complexe. Ces malformations résultent d'anomalies dans le processus d'angiogenèse et sont subdivisées en malformations capillaires, lymphatiques, veineuses, artérioveineuses et mixtes, selon le type de vaisseaux affectés. Jusqu'à il y a quelques années, les options thérapeutiques se limitaient à la sclérothérapie et/ou à la chirurgie, mais ces traitements restaient rarement curatifs ou irréalisables. Ces malformations vasculaires sont, pour la plupart, induites par des mutations impliquant différents gènes et similaires aux mutations oncogéniques. Ces mutations conduisent à une activation excessive des voies de signalisation telles que la voie MAPK et la voie PI3K / AKT / mTOR. Nous soulignons le rôle des thérapies ciblées utilisées en oncologie en tant que traitement de ces anomalies vasculaires.

#### Messages-clés

- Les agents anticancéreux actuels sont des agents prometteurs pour le traitement des malformations vasculaires.
- La détection des mutations dans ces anomalies pourrait aider à identifier des agents moléculaires ciblés
- La meilleure compréhension des voies moléculaires dans les malformations vasculaires pourrait aider à identifier de nouvelles cibles et de nouvelles stratégies de ciblage, qui pourraient être utiles dans les futures options anticancéreuses.

## INTRODUCTION

Les malformations vasculaires résultent d'une anomalie dans le processus d'angiogenèse, entraînant la formation de vaisseaux anormaux et dysfonctionnels. Ces malformations sont en général présentes à la naissance et grandissent avec le développement du patient, infiltrant de plus en plus les tissus profonds et environnants. Ces malformations altèrent considérablement la qualité de vie de ces patients, en provoquant des douleurs intenses et quotidiennes, une limitation fonctionnelle importante, des saignements, des suintements et une destruction locale des tissus... Même si le traitement local tel que la sclérothérapie ou la chirurgie reste le traitement standard dans les malformations vasculaires, ces procédures sont rarement curatives ou sont irréalisables en raison de l'étendue des lésions, du risque élevé de récurrence et de la morbidité chirurgicale élevée.

Les malformations vasculaires apparaissent en général suite à la survenue de mutations sporadiques de certains gènes au niveau somatique (1), alors que les formes familiales (mutation germinales) sont relativement rares. Ces gènes dans lesquels les mutations apparaissent jouent un rôle important dans la survie, la prolifération et la croissance cellulaire, ainsi que dans les processus angiogéniques. Ces mêmes mutations sont également rencontrées dans le développement de cancers (2).

## DIFFÉRENTS TYPES DE MALFORMATIONS VASCULAIRES ...

Les malformations vasculaires sont classées selon le type de vaisseau qu'elles affectent (3). **La figure 1** illustre différents types de malformations vasculaires.

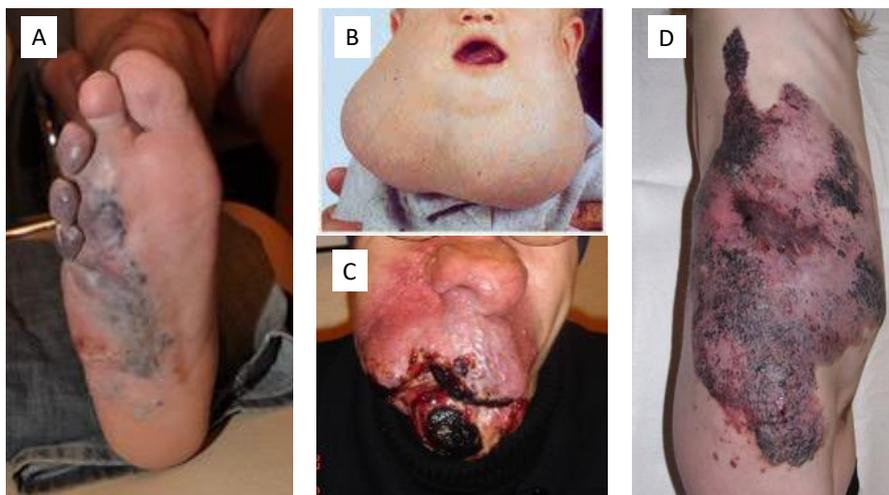
Les malformations veineuses (MV) affectent le réseau veineux. Les MV sont souvent superficielles, entreprenant

la peau ou les muqueuses ; elles sont de couleur bleue, non pulsatiles et compressibles. Au niveau histologique, il s'agit de cellules endothéliales formant des veines élargies, incontinentes et désordonnées, entourées de cellules musculaires lisses (péricytes) désorganisées (4). Les malformations lymphatiques (MLs) sont des lésions composées de vaisseaux lymphatiques cutanés et/ou sous-cutanés dilatés. Ces MLs sont constitués de kystes (macro - ou microkystiques) remplis de lymphes qui sont recouverts d'une seule couche de cellules endothéliales lymphatiques. Elles sont principalement situées au niveau de la région cervico-faciale. Les malformations capillaires (MsC), connues comme « tache de vin de Porto » sont des malformations vasculaires courantes, entreprenant le lit capillaire. Ces lésions sont constituées d'un nombre accru de capillaires ectatiques dans le derme papillaire. Il s'agit de lésions cutanées plates qui sont généralement situées dans la région de la tête et du cou et changent de couleur du rose au violet avec l'âge (5). Ces MVs, MLs et MCs représentent la majorité des malformations à flux lent (slow-flow).

Les malformations artério-veineuses (MAVs) sont des malformations vasculaires à flux rapide (*fast-flow*). Elles consistent en un réseau vasculaire malformatif induisant des connexions anormales entre les artères et les veines. Ces MAVs peuvent se développer dans tout organe ou région du corps, y compris les le système nerveux central. Ils détruisent souvent les structures nobles adjacentes au cours de leur développement. L'ablation complète de la lésion par embolisation et/ou chirurgie n'est souvent pas réalisable et une résection incomplète peut entraîner une aggravation des MAV (6).

Au fur et à mesure de leur développement, ces malformations vasculaires infiltrent les tissus environnants, altérant considérablement la qualité de vie des patients, et pouvant menacer le pronostic des patients dans les cas les plus graves.

**FIGURE 1. Malformations vasculaires**



- A: malformation veineuse du pied  
B: malformation lymphatique du cou  
C: malformation artério-veineuse cervico-faciale  
D: CLOVE syndrome

## DEUX VOIES SIGNALÉTIQUES IMPLIQUÉES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MALFORMATIONS VASCULAIRES

La voie PI3K-AKT-mTOR (*phosphoinositol-3 kinase-AKT-mammalian target of rapamycin*) et la voie MAPK (*Mitogen activated protein kinase*) sont deux voies cruciales dans notre homéostasie, régulant positivement la croissance, la survie, le métabolisme et l'angiogénèse (7).

Le récepteur tyrosine kinase TIE2, situé sur les cellules endothéliales et codé par *TEK*, est activé par l'angiopoïétine-1 (ANGPT1), sécrétée par les péricytes. Sous l'action de stimuli angiogéniques, l'activation de TIE2 par son ligand entraîne, suite au recrutement de la sous-unité régulatrice p85 de PI3K, l'activation de la sous-unité catalytique p110. PI3K induit alors, par l'intermédiaire de différentes protéines, la phosphorylation d'AKT (sur le résidu Thr308). Une seconde phosphorylation (sur le

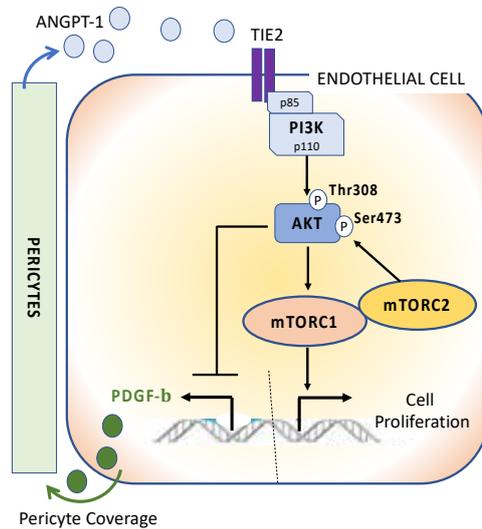
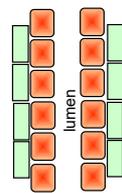
résidu Ser473), induite par mTORC2, est nécessaire à AKT pour activer différents facteurs de transcription tels que FOXO. Ceci entraîne une baisse des différents facteurs de croissance (PDGF-b), menant ainsi à un détachement des péricytes de la couche de cellules endothéliales, ce qui permet alors aux cellules endothéliales de pouvoir proliférer et de former de nouveaux vaisseaux. PTEN (phosphatase et homologue de la tensine), encodé par le gène *PTEN*, freine l'activation d'AKT par PI3K (2).

La voie de signalisation MAPK est constituée d'une cascade de protéines s'activant les unes après les autres. Sous l'action de stimuli angiogéniques, les récepteurs tyrosine kinase entraînent l'activation de la cascade protéique RAS-RAF-MEK. MEK à son tour phosphoryle et active ERK, qui après translocation nucléaire, active de multiples facteurs de transcription (c-fos, c-jun, c-myc) impliqués dans la prolifération cellulaire et le métabolisme (**Figure 2**) (7).

**FIGURE 2. Pathophysiologie des malformations veineuses**

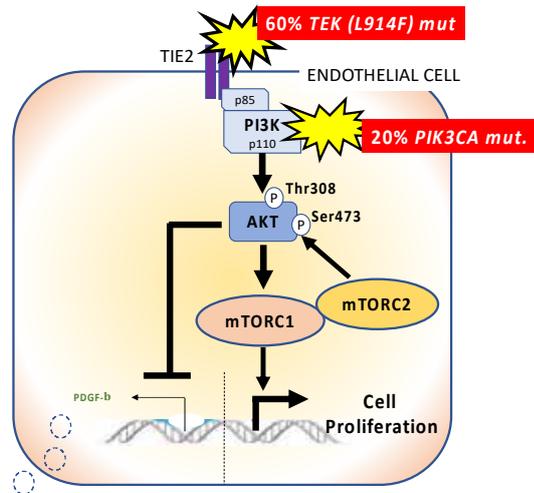
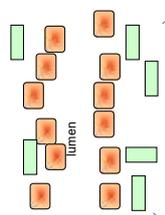
**Figure 2A**

Physiological regulation of venous homeostasis



**Figure 2B**

Pathophysiology of venous malformation



ANGPT-1= angiopoietin-1  
 PI3K= Phosphoinositol-3 kinase  
 mTORC1(2)= mammalian Target of Rapamycin Complex 1(2)  
 PDGF= Platelet Derived Growth Factor

### STIMULATION EXCESSIVE DE L'AXE TIE2-PI3K-AKT DANS LES MALFORMATIONS VASCULAIRES (TABLEAU 1)

Dans 60% des MVs sporadiques ainsi que dans certaines MVs multifocales (MVM), dans toutes les VM cutanéomuqueuses héréditaires (VMCM) et dans certains syndromes (Blue Rubber Bleb Nevus, BRBN), une mutation activatrice du gène *TEK* (L914F) est détectée, ce qui entraîne une activation continue et soutenue du récepteur TIE2 et une activation subséquente de la cascade PI3K/AKT/mTOR (**Figure 2 et 3**) (8-10).

Environ 25% des MVs présentent une mutation du gène *PIK3CA*, qui code pour la sous-unité catalytique p110a de PI3K, entraînant une activation soutenue de PI3K. Les mutations Hot-spot sont p.Glu542Lys, p.Glu545Lys (domaine hélicoïdal) et p.His1047Arg (domaine kinase), qui sont partagées avec les mutations oncogéniques. Les mutations activatrices de *PIK3CA* sont également une cause fréquente du développement de MLs, dans les syndromes PROS (*PIK3CA*-related overgrowth syndrome, associé à une croissance excessive de certaines parties du corps), CLOVES (prolifération asymétrique lipomateuse congénitale du tronc, malformations lymphatiques, capillaires, veineuses et complexes, naevi épidermiques, et anomalies squelettiques et rachidiennes) et le syndrome de Klippel-Trenaunay (KTS) (5,11).

La perte du gène suppresseur de tumeur *PTEN* est fréquemment retrouvée dans différents cancers et est transmise de façon autosomique dominante, conduisant à une activation constitutive de l'AKT. Cette perte de *PTEN* est également liée au développement de MAVs. Ces patients porteurs du syndrome PHTS, en plus de développer une

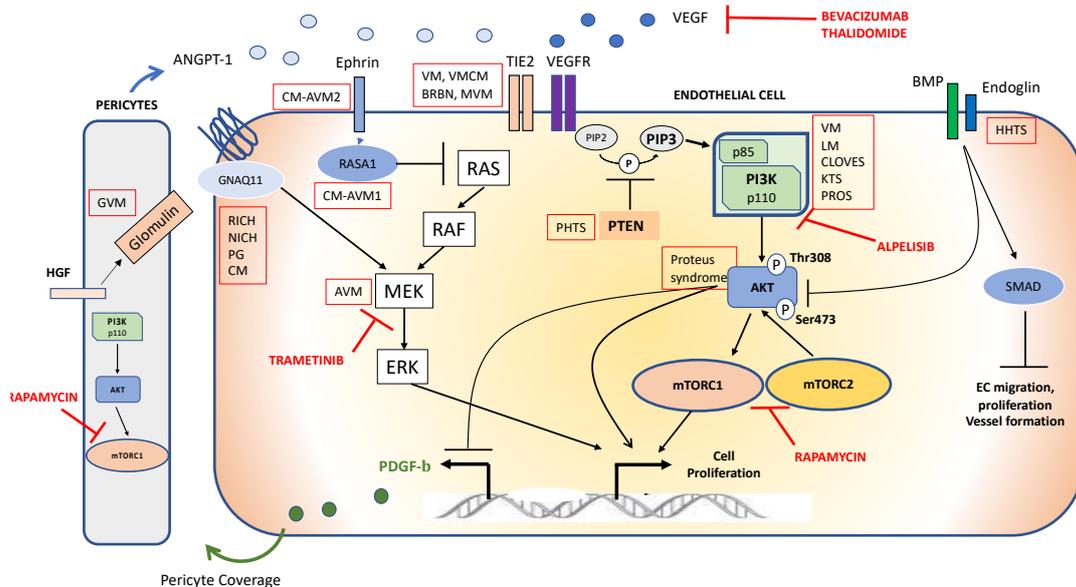
MAV, sont également porteurs d'une macrocéphalie et de lésions vasculaires cutanées non pathognomiques. Ils sont également prédisposés à plusieurs types de cancers (12).

Le syndrome Téliangiectasie Hémorragique Héritaire (HHT) est caractérisé par une mutation dans un des gènes *ALK1*, *BMP9/10* et *endogline* qui activent la voie AKT/mTOR, entraînant de ce fait une angiodyplasie et des saignements persistants (13,14)

### STIMULATION EXCESSIVE DE LA VOIE MAPK DANS LES MALFORMATIONS VASCULAIRES (TABLEAU 1)

Le gène *RASA1* (*RAS p21 protein activator 1*) code la protéine RASA1 qui régule négativement la protéine RAS. Une mutation inactivatrice de *RASA1* a été identifiée chez environ 70% des patients atteints de malformation capillaire-MAV (CM-AVM de type 1), qui se caractérise par l'association de malformations capillaires cutanées multifocales avec des MAVs cérébrales et extra-cérébrales. Un deuxième sous-type de CM-MAV (CM-AVM de type 2) résulte d'une mutation inactivatrice du récepteur EPHB4, qui utilise RASA1 pour réguler la cascade MAPK. De plus, des mutations somatiques activatrices de *MAP2K1* codant pour la protéine MEK1 ont été identifiées chez 70% des patients présentant une MAV sporadique. Des mutations somatiques *KRAS* et *BRAF* ont également été identifiées dans des MAVs cérébrales sporadiques. Toutes ces anomalies moléculaires entraînent donc une activation excessive de la voie MAPK, conduisant à un dysfonctionnement des cellules endothéliales et au développement de MAVs (**Figure 2 et 3**) (15-19).

**FIGURE 3. Signaling pathways and treatment options**



*AVM*= arteriovenous malformations; *BMP* = bone morphogenetic protein; *BRBN* = blue rubber bleb nevus syndrome; *CCM* = cerebral cavernous malformation; *CLOVES* = congenital lipomatous overgrowth with vascular anomalies epidermal nevi and scoliosis; *CM* = capillary malformation; *GVM* = glomuvenous malformations; *HHT* = hereditary hemorrhagic telangiectasia; *KTS* = Klippel Trenaunay Syndrome; *LM* = lymphatic malformation; *MVM* = multifocal venous malformation; *NICH* = Non-involuting congenital hemangioma; *PG* = pyogenic granuloma; *RICH* = rapidly involuting congenital hemangioma; *VEGF* = vascular endothelial growth factor; *VM* = venous malformation; *VMCM* = cutaneo-mucosal venous malformations;

**TABLEAU 1. Résumé des altérations moléculaires décrites dans les malformations vasculaires**

Malformation	Mutated gene	Type of mutation
<b>PI3K/AKT/mTOR signaling (PIKopathy)</b>		
<b>VENOUS ANOMALIES</b>		
Sporadic venous malformation (sporadic VM)	<i>TEK</i> (L914F) <i>PIK3CA</i>	Somatic activating mutations
Inherited cutaneo-mucosal venous malformation (VMCM)	<i>TEK</i> (R849W)	Somatic activating mutations
Multifocal venous malformation (MVM)	<i>TEK</i> (double mutation Y897C-R915C)	Somatic activating mutations
Blue rubber bleb nevus syndrome (BRBN)	<i>TEK</i> (double mutations T1105N-T1106P and Y897F-R915L)	Somatic activating mutations
<b>PIK3CA RELATED OVERGROWTH SYNDROME</b>		
Megalencephaly-capillary malformation (MCAP)	<i>PIK3CA</i>	Somatic activating mutations
Congenital Lipomatous Overgrowth with Vascular Anomalies, Epidermal Nevi and Scoliosis (CLOVES)	<i>PIK3CA</i>	Somatic activating mutations
<b>LYMPHATIC ANOMALIES</b>		
Lymphatic malformation (LM)	<i>PIK3CA</i>	Somatic activating mutation
<b>ARTERIO-VENOUS ANOMALIES</b>		
PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS)	<i>PTEN</i>	Loss-of function mutations
Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)	<i>ENG</i> , <i>ALK1</i> , <i>HHT3</i> , <i>HHT4</i>	All loss-of-function mutations
Juvenile polyposis HHT	<i>GDF2</i> or <i>BMP9</i> <i>SMAD4</i>	
<b>RAS/RAF/MEK/ERK signaling</b>		
<b>VENOUS ANOMALIES</b>		
Verrucous venous malformation (VVM)	<i>MAP3K3</i>	Somatic activating mutations
Hyperkeratotic cutaneous capillary-venous malformation (HCCVM)	<i>KRIT1</i>	Loss-of-function mutation
<b>LYMPHATIC ANOMALIES</b>		
Gorham-Stout disease (GSD)	<i>KRAS</i>	Activating somatic mutations
Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	<i>NRAS</i>	Activating somatic mutations
<b>CAPILLARY ANOMALIES</b>		
Capillary malformation (CM)/Sturge-Weber syndrome	<i>GNAQ</i>	Activating somatic missense mutations
Capillary malformation-arteriovenous malformation 1 (CM-AVM1)	<i>RASA1</i>	Loss-of-function mutations
Capillary malformation-arteriovenous malformation 2 (CM-AVM2)	<i>EPHB4</i>	Loss-of-function mutations
<b>ARTERIO-VENOUS ANOMALIES</b>		
Sporadic extracranial arteriovenous malformation (AVM)	<i>MAP2K1</i> <i>KRAS</i> <i>BRAF</i>	Activating somatic missense mutations
Brain AVM	<i>KRAS</i>	Activating somatic mutation
<b>CEREBRAL CAVERNOUS MALFORMATIONS</b>		
Cerebral cavernous malformation (CCM)	<i>KRIT1</i> , <i>Malcavernin</i> , <i>PDCD10</i> <i>CCM4</i>	Loss-of function mutations
<b>Other signaling pathway</b>		
<b>VENOUS ANOMALIES</b>		
Glomuvenous malformation (GVM)	<i>Glomulin</i>	Loss-of-function mutations

## TRAITEMENT MÉDICAL DES MALFORMATIONS VASCULAIRES

### LA RAPAMYCINE, PREMIER TRAITEMENT CIBLÉ DES MALFORMATIONS VASCULAIRES

La rapamycine, appelée aussi sirolimus, est une molécule connue depuis plusieurs décennies; Extraite d'une algue récoltée sur l'île de Pâque (appelée aussi Rapa-Nui), elle a permis, grâce à ses propriétés antimycotique, bactéricide, immunosuppressive et antiproliférative, d'identifier la cible de la rapamycine, la protéine mTOR. La rapamycine ou ses dérivés (évérolimus) est utilisée couramment en pratique clinique comme immunosuppresseur dans la prévention des rejets de greffe et comme agent anticancéreux dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique, le cancer neuroendocrine métastatique et le cancer du rein métastatique (**Figure 3**).

#### Efficacité préclinique et clinique de la rapamycine dans les MVs

Le développement de modèles murins *TIE2*<sup>L914F</sup> ou *PIK3CA*<sup>H1047R</sup> mutés a permis l'évaluation de la rapamycine dans les MVs et les MLs. Dans ces modèles, la rapamycine a réduit le volume des lésions vasculaires, en rétablissant un tissu normalement vascularisé avec des vaisseaux de nouveau fonctionnels et une couverture péricytaire normalisée. Cette normalisation de la vascularisation est médiée par l'inhibition de l'activité d'AKT par la rapamycine. En déstabilisant de façon allostérique le complexe mTORC2, la rapamycine l'empêche ainsi de phosphoryler AKT (20-22).

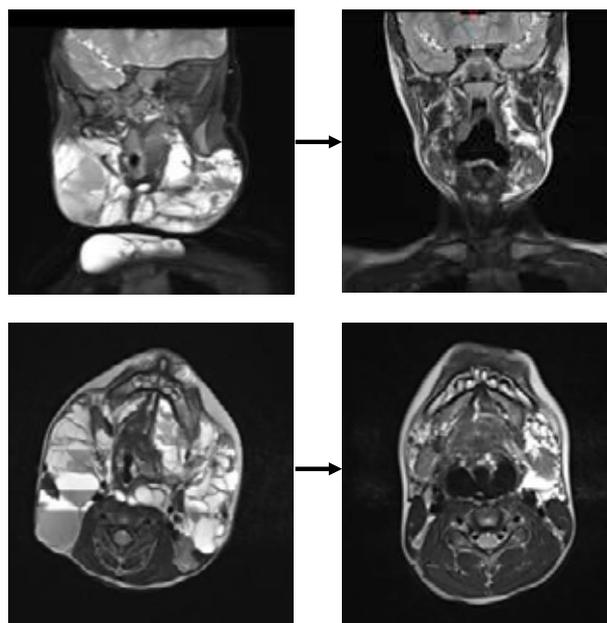
#### Efficacité clinique de la rapamycine dans les malformations « slow-flow »

Après un premier essai pilote portant sur 6 patients, nous avons réalisé un essai prospectif de phase II qui a recruté 19 patients (3-64 ans, âge médian de 15 ans) présentant des malformations vasculaires à flux lent étendues, dont 6 MLs et 7 MVs. Tous ces patients présentaient des symptômes graves et une mauvaise qualité de vie. La rapamycine a été commencée à 2 mg par jour pour les adultes et à 0,8 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pour les enfants. Tous les patients (100%) ont présenté une amélioration significative de la mobilité, une réduction de la douleur, des saignements, des suintements, des infections (20,23).

Nous menons (Seront E, Van Damme A, Boon L) actuellement la plus grande étude prospective de phase III (étude VASE), chez des patients présentant des malformations vasculaires complexes « slow-flow », réfractaires au traitement standard (NCT02638389). À ce jour, 200 patients ont déjà été recrutés. Tous ces patients sont symptomatiques et ont une qualité de vie fortement dégradée. La rapamycine est administrée pendant une durée de 2 ans et est ensuite arrêtée mais peut être réintroduite en cas de résurgence des symptômes. Les résultats préliminaires concernant les

101 premiers patients (74 adultes et 27 enfants) ont été présentés au congrès ISSVA 2021. Quatre-vingt-sept pourcents des patients ont présenté une amélioration significative de la douleur, de la limitation fonctionnelle et / ou de la qualité de vie; plus de 40% des patients ont également montré une amélioration de plus de 75% de la douleur et de la limitation fonctionnelle dans les 3 premiers mois de traitement, soulignant l'effet rapide de la rapamycine sur le système vasculaire. Des analyses sont actuellement en cours afin d'évaluer une corrélation entre tests génomiques (*PIK3CA*, *TEK*, *PTEN*, *GNAQ*, *GVM*...) et réponse à la rapamycine. **La figure 4** décrit l'effet de la rapamycine chez un patient atteint de ML. La rapamycine est globalement bien tolérée; même si 85% des patients rapportent un effet secondaire, ceux-ci sont en général modérés et facilement gérables. Les effets indésirables les plus fréquents sont: fatigue (grade 1-2 : 63 %, grade 3-4 : 6 %), stomatite (grade 1-2 : 52 %, grade 3-4 : 8 %), diarrhée (grade 1-2 : 32 %, grade 3-4 : 3 %) et éruption cutanée (grade 1-2 : 28 % et grade 3-4 : 2 %). Aucune toxicité hématologique et aucune infection liée à la rapamycine n'ont été signalées (24).

#### FIGURE 4. Efficacité de la rapamycine dans une malformation lymphatique cervico-faciale chez un enfant



Diminution importante du volume de la malformation après 1 an de traitement par rapamycine.

#### LES INHIBITEURS DE LA VOIE PI3K-AKT

Les inhibiteurs spécifiques de PI3K pourraient être plus prometteurs que la rapamycine dans les malformations vasculaires avec mutation *PIK3CA*. Dans les modèles murins avec mutation *PIK3CA*, l'alpélisib induit une réponse plus importante qu'un inhibiteur mTOR avec une diminution plus importante du volume de VM et une augmentation de l'apoptose (20-22). L'alpélisib est une molécule orale inhibant la protéine PI3K et est déjà utilisé dans le cancer du sein métastatique et hormono-dépendant pour lequel

une mutation *PIK3CA* a été mise en évidence. Dans les modèles murins de type PROS, l'alpélisib semblait être plus efficace que la rapamycine pour diminuer les lésions vasculaires. L'alpélisib a été testé dans une étude clinique traitant 19 patients atteints d'un syndrome PROS, avec une dose quotidienne initiale de 250 mg pour les adultes et de 50 mg pour les enfants. L'alpélisib a amélioré la symptomatologie chez tous les patients, diminuant la taille de la lésion, améliorant l'insuffisance cardiaque congestive et réduisant l'hémi-hypertrophie. Trois patients ont présenté une hyperglycémie transitoire (22). L'inhibiteur d'AKT Miransertib est actuellement évalué dans une étude clinique de phase I/II chez des patients atteints du syndrome PROS et Proteus (étude MOSAIC) (**Figure 3**).

## LES INHIBITEURS DE LA VOIE MAPK

### *Inhibiteur MEK dans les MAVs.*

Le tramétinib est également prometteur dans le traitement des MAVs. Un enfant de 11 ans présentant une MAVs avec mutation *MAP2K1* a été traitée par tramétinib (0,5 mg/jour, suivi d'une augmentation de la dose à 0,5 mg deux fois par jour) avec une diminution significative du volume de la MAV et une amélioration de la symptomatologie ; seule une acné légère a été signalée (25). Nous menons (Coulie J, Seront E, Boon L) actuellement un essai prospectif de phase II, TRAMAV, utilisant le tramétinib pour traiter les patients atteints de MAVs (EudraCT 2019-003573-26). Dix-neuf patients ont déjà été recrutés avec une amélioration de 90% de la symptomatologie. Ces résultats seront présentés au congrès ISSVA 2022 en mai (**Figure 3**).

## LES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENÈSE

L'angiogenèse est la pierre angulaire dans la tumorigenèse, le VEGF jouant un rôle important dans la croissance tumorale, le processus d'invasion et de métastase. La thalidomide est un puissant agent immunosuppresseur et anti-angiogénique ayant montré une efficacité dans les maladies inflammatoires et dans divers cancers. La

thalidomide a permis de réduire les saignements chez les patients atteints de HHT, en diminuant les concentrations intralésionnelles de VEGF. La thalidomide présente également une efficacité dans des modèles murins avec des MAVs, réduisant l'hémorragie et améliorant la couverture pericytaire. Les effets de la thalidomide résultent également de propriétés immunosuppressives, car il a été démontré que l'inflammation contribuait à la progression des MAVs (26). Le bévécizumab est un anticorps monoclonal empêchant la liaison du VEGF au VEGFR. Il est utilisé fréquemment dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer de l'ovaire métastatique. Chez les patients atteints de HHT, le bévécizumab a réduit les saignements et amélioré l'anémie, la fonction cardiaque et la qualité de vie (27) (**Figure 3**).

## CONCLUSION

Les malformations vasculaires dégradent considérablement la qualité de vie des patients et restent une entité orpheline. La meilleure compréhension de la pathogenèse a permis d'identifier différentes mutations responsables de leur développement. Le ciblage de ces anomalies moléculaires avec des traitements communément utilisés en oncologie apportent l'espoir d'améliorer significativement le devenir de ces patients et d'améliorer leur qualité de vie. L'apport de la génétique est évidemment devenu très précieux étant donné que le ciblage thérapeutique est de plus en plus précis. Une analyse moléculaire tissulaire peut nous aider à décider du meilleur traitement à débiter mais également à comprendre les mécanismes de résistance qui nécessiteraient un changement thérapeutique ou une association médicamenteuse. La recherche d'ADN circulant est une technique prometteuse qui pourrait à l'avenir remplacer la biopsie tissulaire, notamment dans les cas où celle-ci ne peut être réalisée (malformation vasculaire trop profonde ou risques de saignements/ complication accrus). Nous insistons sur l'importance de l'inclusion de ces patients dans des études cliniques permettant un contrôle strict et rigoureux de l'efficacité de ces médicaments.

## RÉFÉRENCES

1. Queisser A, Boon LM and Vikkula M. Etiology and Genetics of Congenital Vascular Lesions. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):41-53.
2. Pang C, Lim CS, Brookes J, *et al.* Emerging importance of molecular pathogenesis of vascular malformations in clinical practice and classifications. *Vasc Med.* 2020;25(4):364-377.
3. Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ. *Mulliken and Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations.* 2013; 2nd ed: Oxford University Press
4. Frigerio A, Stevenson DA and Grimmer JF. The genetics of vascular anomalies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(6):527-532.
5. Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, *et al.* Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation. *Nat Commun.* 2020; 11(1):2869.
6. Brouillard P and Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations. *Hum Mol Genet.* 2007;16 Spec No. 2:R140-149.
7. Queisser A, Seront E, Boon LM, *et al.* Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res.* 2021;129(1):155-173.
8. Soblet J, Limaye N, Uebelhoer M, *et al.* Variable Somatic TIE2 Mutations in Half of Sporadic Venous Malformations. *Mol Syndromol.* 2013;4(4):179-183.
9. Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, *et al.* Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet.* 2009;41(1):118-124.
10. Uebelhoer M, Natynki M, Kangas J, *et al.* Venous malformation-causative TIE2 mutations mediate an AKT-dependent decrease in PDGFB. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(17):3438-3448.
11. Limaye N, Kangas J, Mendola A, *et al.* Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):914-921.
12. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, *et al.* Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1607-16.
13. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, *et al.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet.* 2013;40(8):585-590.
14. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, *et al.* BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 2013;93(3):530-537.
15. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, *et al.* ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1997-2007.
16. Groesser L, Peterhof E, Evert M, *et al.* BRAF and RAS Mutations in Sporadic and Secondary Pyogenic Granuloma. *J Invest Dermatol.* 2016;136(2):481-486.
17. Boon LM, Mulliken JB and Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15(3):265-269.
18. Amyere M, Revencu N, Helaers R, *et al.* Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. *Circulation.* 2017;136(11):1037-1048.
19. Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ, *et al.* Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation. *Am J Hum Genet.* 2017;100(3):546-554.
20. Boscolo E, Limaye N, Huang L, *et al.* Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3491-3504.
21. Osborn AJ, Dickie P, Neilson DE, *et al.* Activating PIK3CA alleles and lymphangiogenic phenotype of lymphatic endothelial cells isolated from lymphatic malformations. *Hum Mol Genet.* 2015;24(4):926-938.
22. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, *et al.* Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* 2018; 558:540-546
23. Hammer J, Seront E, Duez S, *et al.* Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:191.
24. Seront E, Van Damme A, Bisdorff-Bresson *et al.* Prospective Phase III Clinical Trial VASE. Mid-term Results on Efficacy: Sirolimus Sensitivity and Genetic Profiles. International Society for the Study of Vascular Anomalies congress May 2020.
25. Lekwuttikarn R, Lim YH, Admani S, *et al.* Genotype-guided medical treatment of an arteriovenous malformation in a child. *JAMA Dermatol.* 2019;155:256-257.
26. Lebrin F, Srun S, Raymond K, *et al.* Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med.* 2010; 16:420-428.
27. Halderman AA, Ryan MW, Marple BF, *et al.* Bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence-based review. *Am J Rhinol Allergy.* 2018; 32:258-268.

## AFFILIATIONS

1. Department of oncology, Cliniques universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium
2. Centre for Vascular Anomalies, Division of Plastic Surgery, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium
3. Department of pediatry, Cliniques universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium
4. Human Molecular Genetics, de Duve Institute, University of Louvain, Brussels, Belgium

## CORRESPONDANCE

DR. EMMANUEL SERONT MD PHD  
Cliniques universitaires Saint Luc  
Department of oncology  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Brussels, Belgium  
Tel : +32764 5106  
Emmanuel.seront@saintluc.uclouvain.be

# Prise en charge d'une fracture du radius distal chez l'adulte : le bon traitement pour le bon patient

Antoine Vanderlinden, Ghady El Khoury, Maxime Bonnelance, Xavier Libouton, Olivier Barbier

The management of distal radius fracture in adults: the identification of "the good treatment for the good patient"

The distal radius fracture is the most commonly encountered condition in the emergency departments (1). Its treatment is primarily aimed to improve pain and restore function (2).

The treatment modality depends on the anatomical fracture characteristics and on functional demands of the patient, as well. It can vary from simple splinting to a complex surgical intervention.

For high-demanding patients, operative fracture treatment consisting of post-reduction radial shortening >3mm, dorsal tilt >10 degrees, or intraarticular displacement with step off >2mm has proven to be associated with improved radiographic and patient reported outcomes (3). Instead, for patients with limited functional demands, conservative treatment is still the preferred option (3).

This article sought to provide management and follow-up strategies for distal radius fracture in adults.

## KEY WORDS

Distal radius fracture, treatment

La fracture du radius distal est la fracture la plus fréquemment rencontrée dans nos services d'urgences (1). L'objectif de sa prise en charge est la récupération de la fonction nécessaire et non douloureuse (2).

Le choix du traitement dépendra des caractéristiques anatomiques de la fracture ainsi que de la demande fonctionnelle du patient, elle peut aller d'une immobilisation par contention élastique à une prise en charge chirurgicale complexe (1).

Chez les patients qui ont une demande fonctionnelle élevée, le traitement chirurgical des fractures qui présentent un des critères radiologiques suivants après réduction par manœuvres externes : un raccourcissement du radius de plus de 3 mm, une bascule postérieure de plus de 10° ou un déplacement intra-articulaire de plus de 2 mm, mène à de meilleurs résultats cliniques et radiologiques que le traitement conservateur (3). À l'inverse, avec une demande fonctionnelle limitée, un traitement conservateur doit être privilégié (3), celui-ci donnant les mêmes résultats fonctionnels et moins de complications que la chirurgie (3).

Cet article propose une stratégie de prise en charge et de suivi des fractures du radius distal chez l'adulte.

## What is already known about the topic?

The radius fracture is the first fracture location in the upper limb (1) and is, along with the hip fracture, the two most frequent locations of fractures in our emergency departments (4).

The modalities of management are multiple, ranging from simple restraint to complex surgical treatments.

## Que savons-nous à ce propos ?

La fracture du radius constitue la première localisation de fracture au niveau du membre supérieur (1) et constitue avec la fracture de la hanche les deux localisations les plus fréquentes de fractures dans nos services d'urgences (4).

Les modalités de prise en charge sont multiples, allant de la simple contention à des traitements chirurgicaux complexes.

## What does this article bring up for us?

This article offers a guide for the management of distal radius fractures in adults based on current knowledge, considering the characteristics of the fracture and the patient.

Cast immobilization after fracture reduction forms the basis of treatment. In case of insufficient reduction, instability or joint displacement, surgery is indicated in young patients with high functional demands because in this group function and anatomy are closely related.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article propose un guide pour la prise en charge des fractures du radius distal chez l'adulte basé sur les connaissances actuelles, tenant compte des caractéristiques de la fracture et du patient.

L'immobilisation plâtrée après réduction de la fracture constitue la base du traitement. En cas d'insuffisance de réduction, d'instabilité ou de déplacement articulaire, la chirurgie est indiquée chez les patients jeunes avec des demandes fonctionnelles élevées car dans ce groupe, la fonction et l'anatomie sont en étroite relation.

## INTRODUCTION

La fracture du radius distal est l'une des fractures les plus fréquemment rencontrées dans nos services d'urgences en Europe, et sa prévalence ne va faire qu'augmenter avec le vieillissement de notre population (2). Son incidence est de 195,2/100.000, ce qui est comparable à celle des fractures de hanche (4).

La distribution de ce type de fracture en fonction de l'âge est bimodale. Il existe un premier pic dû à des traumatismes à haute énergie chez des individus jeunes (5-24 ans) avec un os de bonne qualité. Le second pic a lieu principalement après un traumatisme de faible énergie dans une population composée majoritairement de femmes ménopausées avec un os ostéoporotique (1,5). La densité osseuse de cette dernière population devra donc systématiquement être investiguée dans le décours d'une fracture du radius distale.

La planification du traitement de ces fractures dépend largement de l'âge et des demandes fonctionnelles des patients. La perception de celles-ci est en partie subjective, rendant l'orientation thérapeutique plus difficile.

L'association entre les fractures du radius distal et la densité minérale osseuse chez la femme ménopausée est bien établie. Ces patientes sont également plus à risque de tassements vertébraux, de fracture de l'humérus proximal ainsi que du fémur proximal. C'est pourquoi un bilan d'ostéoporose/ostéopénie devrait être initié à la suite de ces fractures chez la personne âgée (5).

## CLINIQUE

Le patient présente une douleur au niveau du poignet tant au repos qu'à la mobilisation. On observe fréquemment un gonflement et une déformation du poignet. Devant ces fractures du poignet, surtout dans le cadre d'un traumatisme à haute énergie, un bilan clinique soigneux doit être réalisé dès l'arrivée. Il faut toujours rechercher une souffrance nerveuse, notamment du nerf médian (6). La recherche d'une plaie cutanée devra être réalisée afin de déterminer le caractère fermé ou ouvert de la fracture.

En cas de suspicion d'une fracture du radius, une immobilisation temporaire sera réalisée et des radiographies de face et de profil seront demandées.

## IMAGERIE

La précision des images doit être adaptée au groupe de patients : les patients avec des demandes fonctionnelles élevées/ les patients avec une faible demande fonctionnelle.

Pour une fracture, chez un patient présentant une faible demande fonctionnelle, dans la grande majorité des cas, les radiographies seront suffisantes à la prise de décision thérapeutique, tandis que pour une fracture chez un patient avec une grande demande fonctionnelle un

complément par CT scanner sera souvent utile en cas de fracture intra-articulaire.

Les radiographies du poignet et du coude sont essentielles au bilan des fractures du radius distal, permettant aussi de s'assurer qu'il n'y ait pas d'autres lésions osseuses associées.

L'analyse doit se faire sur une imagerie radiologique de bonne qualité. Un minimum de deux incidences sera nécessaire : antéro-postérieure et profil (Figure 1).

FIGURE 1.



A. Position pour la radiographie de face du poignet ; B. Position pour la radiographie de profil

## DEUX GROUPES DE PATIENTS

Ils seront distingués selon l'âge et les demandes fonctionnelles du patient.

L'art du médecin expérimenté consistera grandement à percevoir toutes les dimensions de son patient pour l'orienter vers le traitement le plus adéquat.

### *Fractures chez les patients qui ont une faible demande fonctionnelle*

Face aux fractures chez un patient avec une faible demande fonctionnelle, le meilleur facteur radiographique prédictif de la fonction est l'alignement du carpe et du radius (4,5,7). C'est ce que l'on cherche à contrôler par les radiographies de face (Figure 2a) et de profil (Figure 2b).

Le respect de la congruence articulaire a son importance mais peut être relativisé dans cette catégorie de fractures. Il a été démontré que 100% des fractures qui présentaient un déplacement intra-articulaire de plus de 2mm, menaient à un poignet arthrosique (5), mais contrairement aux idées reçues, les répercussions cliniques d'arthrose radio-carpienne sont limitées et incertaines (4,5).

FIGURE 2A ET 2B.



Sur la radiographie de face (2a) et la radiographie de profil (2b) : le pôle proximal du capitatum (représentant le centre du carpe) est dans l'axe du centre de la diaphyse radiale.

#### Fractures chez les patients qui ont des demandes fonctionnelles élevées

Dans ce cadre, les critères d'analyses seront plus stricts, et suivront les recommandations de l'*American Academy of Orthopedic Surgeon (AAOS)* de 2009 (et ses révisions

suivantes (3)). Les déformations maximales acceptables sont :

- bascule dorsale jusqu'à 10° ;
- raccourcissement du radius jusqu'à 3 mm ;
- déplacement intra articulaire jusqu'à 2 mm.

Des déformations plus marquées appellent un traitement chirurgical qui améliore les résultats radiologiques et cliniques (3).

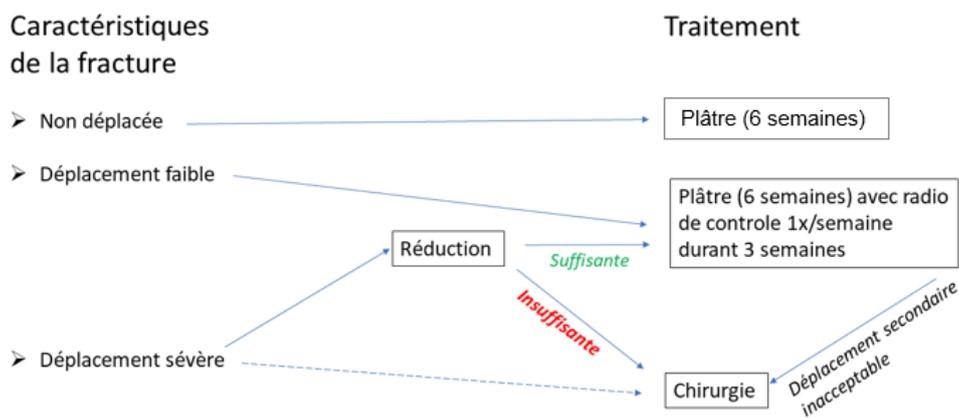
#### PLAN DE TRAITEMENT

Le traitement orthopédique ou chirurgical de la fracture du radius a pour objectif l'antalgie et le retour à une bonne fonction du poignet (2). Les critères radiologiques recherchés dépendent du groupe de patients auquel le traitement s'adresse (patients avec une faible demande fonctionnelle/patients avec des demandes fonctionnelles élevées) (8).

#### Fractures chez les patients qui ont une faible demande fonctionnelle

L'objectif du traitement dans cette population (Figure 3) est l'atteinte d'une consolidation avec conservation de l'axe radius-carpe (correspondant aussi habituellement à un raccourcissement modéré du radius par rapport à l'ulna).

FIGURE 3. Algorithme de traitement des fractures du radius distal chez les patients âgés avec faible demande fonctionnelle

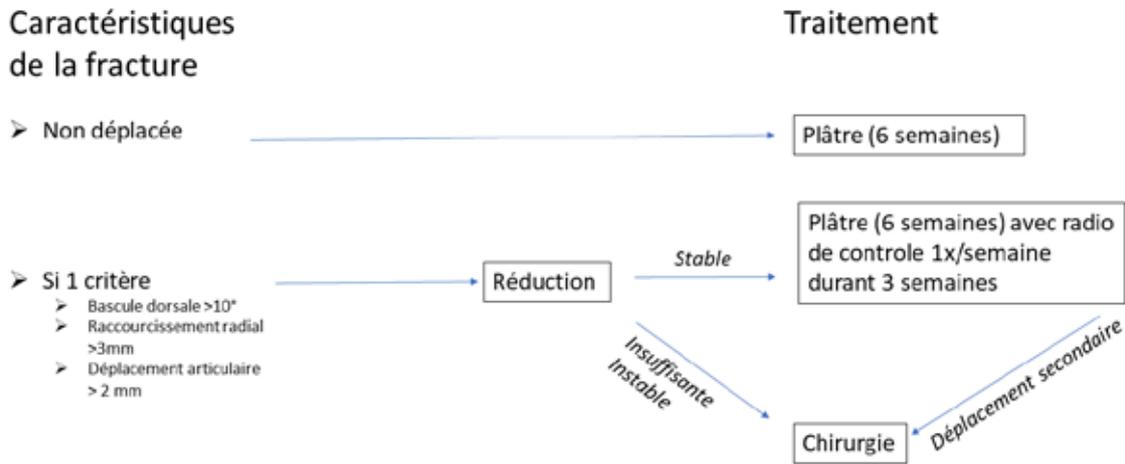


*Fractures chez les patients qui ont demandes fonctionnelles élevées*

Il faut être plus précis sur le rétablissement de l'anatomie dans cette population. Le traitement sera chirurgical si

l'imagerie met en évidence un raccourcissement du radius de plus de 3 mm, une bascule postérieure de plus de 10° ou un déplacement artriculaire de plus de 2 mm (Figure 4).

**FIGURE 4. Algorithme de traitement des fractures du radius distal chez les patients jeunes avec demande fonctionnelle élevée**



Pour tous les groupes de patients, d'emblée ou après réduction par manipulation ou chirurgie, l'immobilisation sera confiée à une attelle plâtrée hémicircconférentielle ou à un plâtre circulaire fendu (en plâtre de Paris) réalisée dans un service d'urgences ou au bloc opératoire pour une durée de 48-72 heures. La raison de cela est de permettre au membre traumatisé de gonfler un peu sans risquer de conflit avec un plâtre circulaire, ce qui risquerait de mener

à un syndrome des loges. Le poignet sera surélevé, au minimum à hauteur du cœur, pour favoriser le drainage et éviter le gonflement.

Si une prise en charge chirurgicale est retenue par l'orthopédiste, elle peut varier d'un fixateur externe à une chirurgie plus complexe (Figure 5).

**FIGURE 5.**



*A. fixateur externe de poignet ; B. ostéosynthèse par plaque vissée palmaire ; C : ostéosynthèse par plaques vissées dorsale et radiale ; D : pontage du poignet par plaque pour arthrodèse temporaire ou définitive radio-carpienne.*

### Caractéristiques du plâtre

Le poignet sera immobilisé par un plâtre antébrachial en rectitude ou flexion dorsale (9). L'extrémité proximale commence à 3 travers de doigts du pli de coude, et l'extrémité distale s'arrête en dorsal sur les têtes des métacarpiens et en palmaire, sur le pli distal.

L'immobilisation de la pro-supination par la mise en place d'une attelle brachio anté-brachial (BAB) n'a pas montré de supériorité à une immobilisation antébrachiale (AB) avec le coude libre pour la fracture de l'extrémité distale du radius extra articulaire (10).

Cependant, nous immobilisons fréquemment les patients les 3 premières semaines par un plâtre brachio anté-brachial pour des raisons antalgiques.

Nous ne recommandons pas l'immobilisation en flexion palmaire, inclinaison ulnaire (position Cotton-Loder) qui semble mener à plus de rigidité du poignet, plus de compression du nerf médian (5) ainsi qu'une perte de force des fléchisseurs plus importante alors qu'elle ne participe pas au maintien de la réduction (9).

La réduction est maintenue par la tension du périoste, les tendons adjacents ainsi que la restauration de la corticale antérieure. La qualité de l'os (souvent corrélée à l'âge) a également une grande importance pour le maintien de la réduction (9).

Après 3 semaines, l'immobilisation est habituellement poursuivie par un « plâtre synthétique » antébrachial pour 3 semaines complémentaires (Figure 6).

FIGURE 6.



Radiographies de profil (6a) et de face d'une fracture (6b) du radius distal bien réduite et immobilisée par un « plâtre synthétique » (6c).

### SUIVI

Les premières semaines il faudra veiller à diminuer le gonflement ainsi que la douleur. Pour ce faire, plusieurs conseils seront prodigués au patient.

- (1) Garder la main surélevée, c'est-à-dire au-dessus de son cœur.
- (2) Placer du froid par-dessus le plâtre, à raison de 20 minutes 4 fois par jour.
- (3) Mobiliser les doigts.
- (4) Il est également très important de prescrire des antalgiques en suffisance.

#### Recommandations de Saint-Luc (Pr. Lavand'Homme):

L'antalgie préconisée devra être adaptée au patient (âge, antécédents,...).

Elle sera à base de paracétamol (3-4gr/jour), d'anti-inflammatoire non stéroïdien à longue durée d'action et de tramadol à courte durée d'action (max 400 mg/24h).

De la morphine à courte durée d'action (MS direct) peut également être proposée en cas de douleur récalcitrante.

### Suivi radiographique

Le patient sera revu par son orthopédiste pour contrôle clinique et radiologique.

- Si une réduction a été réalisée, les contrôles seront organisés à 1-2-3-4 et 6 semaines. Ces contrôles rapprochés auront pour but de mettre rapidement en évidence un déplacement secondaire des fractures qui seront alors qualifiées d'instable (30-50% des fractures réduites) (4). Le risque de déplacement secondaire à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine est presque nul (8).
- Si la fracture n'a pas nécessité de réduction ou qu'elle a bénéficié d'une chirurgie, les contrôles seront organisés à 1-3-6 semaines. Et ce pour s'assurer que la fracture reste bien alignée et que le matériel de synthèse reste bien positionné.

### Rééducation

Après la période d'immobilisation stricte par plâtre, le patient sera encouragé à mobiliser son poignet. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour conclure à la nécessité d'un accompagnement par un kinésithérapeute (2) comparé aux exercices non supervisés (3).

Une attelle amovible, à visée antalgique, pourra être prescrite à la sortie du plâtre.

Il est important de rappeler que la récupération des amplitudes articulaires se fait sur plusieurs mois. Il a été démontré que la mobilité ne s'améliore que peu après la première année (4) et se stabilise en fin de deuxième année.

### Complications

Lors du suivi, le praticien sera également attentif aux différentes complications possibles.

- Syndrome des loges.
- Syndrome du canal carpien (3%) (4).
- Compression de la branche sensitive du nerf radial (11).
- Problème de vascularisation des doigts.
- Complications cutanées (macération, points de pressions, escarres).
- Syndrome douloureux régional complexe (11) (il faut le suspecter en cas d'œdème et douleur importante).
- Ruptures tendineuses (2%) (4) (en cas de douleurs au niveau du 3<sup>e</sup> compartiment des extenseurs il faut demander un contrôle échographique pour dépister la rupture du long extenseur du pouce qui survient généralement en fin de traitement).
- Infection sur matériel de synthèse.

Des complications au long cours sont également décrites telles que la pseudarthrose (rare), l'arthrose, la raideur ainsi que la rupture du long fléchisseur du pouce (suite au conflit avec une plaque palmaire).

## RÉFÉRENCES

1. Rundgren J, Bojan A, Mellstrand Navarro C, Enocson A. Epidemiology, classification, treatment and mortality of distal radius fractures in adults: an observational study of 23,394 fractures from the national Swedish fracture register. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):88. Published 2020 Feb 8. doi:10.1186/s12891-020-3097-8
2. Levin L. S, Rozell J. C, Pulos N. Distal Radius Fractures in the Elderly. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25:179-187. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00676
3. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of Distal Radius Fractures Evidence-Based Clinical Practice Guideline. [www.aaos.org/drfcpg](http://www.aaos.org/drfcpg). Published December 5, 2020.
4. Barbier O. Fracture de l'extrémité distale du radius. In *Orthopédie et traumatologie pratiques*, BANSE X, BARBIER O, DOCQUIER PL (ss dir.), Université catholique de Louvain, Bruxelles, 2014.
5. Wolfe S. W. Green's operative hand surgery, seventh edition, 2017. In : *Distal radius fracture*, 1607- 2205.
6. Camps C, Durant A, Merle M. Traitement des fractures articulaires partielles de l'extrémité distale du radius du sujet jeune actif. *Hand Surg Rehab.* 2016 ; S126-S132
7. Hohmann E, Meta M, Navalgund V, Tetsworth K. The relationship between radiological alignment of united distal radius fractures and functional and patient-perceived outcomes in elderly patients. *Journal of Orthopaedic Surgery.* January 2017. doi:10.1177/2309499016684976
8. Fernandez DL. Closed manipulation and casting of distal radius fractures. *Hand Clin.* 2005; 21(3):307-16.
9. Mimura T, Yamazaki H, Hayashi M, Isobe F, Kitamura Y. The Predictive factors of displacement of adult distal end radius fracture treated with casting. *J Hand Surgery. (Asian-Pacific Volume)* 2021; 26(4):525-534
10. Caruso G, Tonon F, Gildone A, *et al.* Below-elbow or above-elbow cast for conservative treatment of extra-articular distal radius fractures with dorsal displacement: a prospective randomized trial. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):477. Published 2019 Dec 30. doi:10.1186/s13018-019-1530-1
11. Mulders MAM, Walenkamp MMJ, Goslings JC, Schep NWL. Internal plate fixation versus plaster in displaced complete articular distal radius fractures, a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:68. Published 2016 Feb 9. doi:10.1186/s12891-016-0925-y

---

## AFFILIATIONS

Clinique Universitaire du Membre Supérieur (CUMS), Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Service d'orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

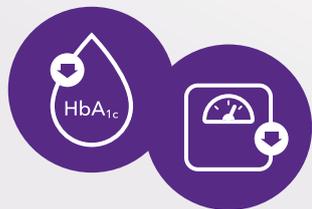
DR. ANTOINE VANDERLINDEN  
Clinique Universitaire du Membre Supérieur (CUMS)  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Orthopédie et Traumatologie de l'appareil locomoteur  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# 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	102,58 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	Af	102,58 €	0 €

## Réalise beaucoup avec peu d'effort



**Efficacité** puissante<sup>1</sup>

+



**Prévention CV** primaire et secondaire<sup>2</sup>

+



**Choisi par** 84% des patients naïfs d'injection vs. stylo semaglutide<sup>3</sup>



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'autosurveillance 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/1,73m<sup>2</sup>). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) 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. **4.4 Effets indésirables** Résumé 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 hypoglycémiant. 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 table 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 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; < 1/1000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; < 1/10 000 ; 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) Fréquent Hypoglycémie\* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone) 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, éruption Rare Pancréatite aiguë, retard de la vidange gastrique Indéterminée Occlusion intestinale non mécanique Affections hépatobiliaires Peu fréquent Lithase biliaire, cholestyite 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<sup>er</sup> degré\* Rapportés après commercialisation. \* Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L Dose de 1,5 mg du 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, utilisées 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 1,67 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 utilisée

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, utilisées 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. Réactions 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 premières 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, incluant 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. Des pancréatites aiguës et des pancréatites ont également été rapportées après commercialisation. 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 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 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. Immunogénicité Lors des études d'enregistrement, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps anti-médicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GP1 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 antidulaglutide présentaient généralement des titres faibles, et bien que le nombre de patients développant des anticorps antidulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase 3 ne montre pas d'impact avéré des anticorps antidulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antidulaglutide. 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. Réactions 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 7,7 % 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 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 VI, Avenue, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles/Madour, Site Internet: www.notifieruneffetindesirable.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 VANDŒUVRE LES NANCY 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 Bibourg, L-1273 Luxembourg/Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ems.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/section/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. 7. NUMÉROS DE LAUTORISATION 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 LAUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE LAUTORISATION Date de première autorisation : 21 novembre 2014 Date du dernier renouvellement : 23 août 2019 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 17 juin 2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale.

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, Diabetis 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 - JAN 2022 - E.R. : ELB, rue du Marquis 1/4B, 1000 Bruxelles.



# Antibiorésistance, chronique d'une émergence délaissée

Amel Filali

## Antibiotic resistance, chronicle of a neglected emergence

Antibiotic resistance (ABR) is a phenomenon described since the discovery of the first antibiotics. In the euphoria of the golden age of antibiotics, this central problem remained hidden for a long time. Today, ABR is one of the central public health issues of the 21st century. Indeed, available projections estimate that by 2050, overall 10 million people could die each year from the consequences of ABR. In light of these figures, understanding the complexity of its determinants, as well as the delay in the fight against RBA appears crucial. ABR is a global problem, and it is intrinsically a geopolitical issue at the heart of the major challenges of our time. Understanding it from this perspective would enable us to better control this phenomenon. Antibiotics occupy a unique place among anti-infectives. They are indeed societal drugs that play a very special role in our therapeutic arsenal. Along with vaccination and the development of hygiene, antibiotics constitute one of the cornerstones of modern medicine. Without antibiotics, complex surgery is impossible, as are solid organ transplants, resuscitation, and treatment of oncological patients. What is more, prescribing antibiotics is the responsibility of all doctors, whatever their field of practice, and it may at times be the responsibility of non-physicians. Owing to its ubiquitous nature, the treatment of ABR should be a central concern. This article sought to cover ABR by analyzing both its determinants and the response lines that are emerging.

### KEY WORDS

Antibiotic resistance, global problem, awareness

L'antibiorésistance (ABR) est un phénomène décrit dès la découverte des premiers antibiotiques. Dans l'euphorie de l'âge d'or des antibiotiques, cette problématique pourtant centrale reste très longtemps occultée. Aujourd'hui l'ABR est un des enjeux de santé publique centraux du XXI<sup>ème</sup> siècle. En effet, les projections dont nous disposons estiment qu'en 2050, chaque année, 10 millions de personnes pourraient mourir des conséquences de l'ABR. A la lumière de ces chiffres, comprendre la complexité de ses déterminants ainsi que le retard pris dans la lutte contre l'ABR paraît fondamental. Problématique globale, la résistance aux antibiotiques est intrinsèquement une problématique géopolitique se situant aux confins des grands enjeux de notre époque. L'appréhender sous ce prisme permettrait de mieux la juguler. Au sein des anti infectieux, les antibiotiques occupent une place unique. Ce sont en effet des médicaments sociétaux qui occupent une place toute particulière dans notre arsenal thérapeutique. Ils sont avec la vaccination et le développement de l'hygiène une des pierres angulaires de la médecine moderne. Sans antibiotiques, pas de chirurgie complexe, de transplantation d'organes solides, de réanimation, de prise en charge des patients oncologiques. Qui plus est la prescription des antibiotiques est du ressort de tout médecin, quel que soit son champ d'exercice, et est parfois du ressort de non-médecins. C'est ainsi de par ses enjeux et sa nature ubiquitaire que le traitement de l'ABR se doit d'être au cœur de nos préoccupations. L'objectif de cet article est de traiter de l'ABR en analysant à la fois ses déterminants et les lignes de réponse qui se dessinent.

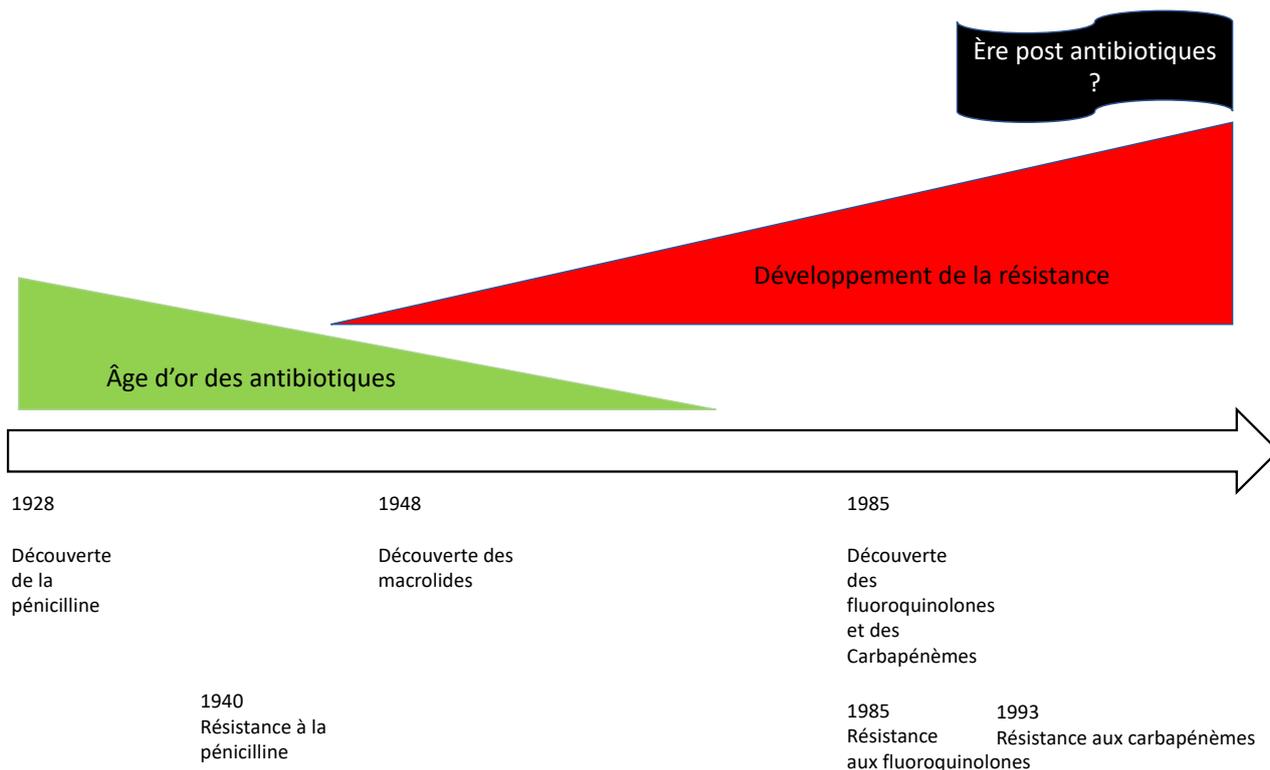
## UNE PROBLÉMATIQUE CONNUE DES LA DÉCOUVERTE DES PREMIERS ANTIBIOTIQUES

Au tournant du XXème siècle, les avancées en matière de maladies infectieuses connaissent une intensité fulgurante. Parmi les avancées majeures, l'usage thérapeutique des antibiotiques occupe une place prépondérante. Le microbiologiste écossais Alexandre Fleming découvre alors la pénicilline. Alertant sur la problématique de la résistance, il fera d'emblée la remarque suivante : « *La personne irréfléchie qui joue avec un traitement à base de pénicilline est moralement responsable de la mort de l'homme qui succombe à une infection par l'organisme résistant à la pénicilline.* » Ce pionnier de la découverte des antibiotiques mesure d'emblée la responsabilité collective autour de leur usage et la met en exergue. L'ABR est donc un phénomène connu, appréhendé et décrit dès la découverte des premiers antibiotiques. Pourtant, force est de constater que, jusqu'à l'aube du XXIème siècle,

cette problématique reste largement occultée et ignorée. (Figure 1)

Chaque année, près de 33 000 personnes (1) meurent en Europe des suites d'une infection par un pathogène résistant. Le chiffre vertigineux de 700 000 morts par an dans le monde, dont la majorité dans les pays en développement, est avancé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les estimations pour les décennies à venir s'avèrent encore plus préoccupantes. En 2050, chaque année, 10 millions de personnes pourraient mourir des conséquences de l'ABR (2). Il ne nous est guère permis d'ignorer aujourd'hui les enjeux sanitaires qui en découlent. Dans un futur proche, il incomberait ainsi à l'ABR une surmortalité directe importante mais également la mise en péril de nombreuses avancées de la médecine moderne (chirurgies complexes, réanimation, oncologie, transplantation) ; autant d'avancées pour lesquelles l'antibiothérapie constitue une pierre angulaire.

FIGURE 1. Développement de l'antibiorésistance au fil du temps



## L'ABR, UNE PROBLÉMATIQUE GLOBALE DANS UN MONDE INTERCONNECTÉ

L'histoire des antibiotiques s'inscrit pleinement dans le cadre de la globalisation, tant au niveau de leur production que dans leur consommation (3). La résistance ne fait pas exception à la règle et l'émergence de pathogènes résistants aux antibiotiques à un endroit de la planète est rapidement transposée à l'échelle du globe. L'ABR ne connaît donc pas de frontières et se diffuse parfois indépendamment des mouvements humains. A titre d'exemple, une équipe de microbiologistes scandinaves (4) a montré que les oiseaux résidants en Arctique, dans des contrées parmi les plus désertiques de la planète, sont colonisés par des bactéries multirésistantes. Les espèces animales ne sont pas les seules à être contaminées. L'environnement l'est également partout sur la planète. A ce titre, une étude menée par Mc Cann et al (5) a mis en évidence 131 gènes de résistance dans des échantillons prélevés dans l'archipel désertique du Svalbard en Norvège. Ces gènes sont retrouvés dans le sol d'une terre lointaine, éloignée de toute civilisation ou activité humaine. Fait notable, on y a retrouvé notamment le gène blaNDM-1, gène de résistance aux carbapénèmes, qui en moins de dix ans, a colonisé les zones les plus désertiques de la planète.

## UNE PROBLÉMATIQUE MULTIFACTORIELLE

La résistance aux antibiotiques se situe aux confins des problématiques géopolitiques contemporaines telles que les guerres, le climat, la migration, la gouvernance mondiale et les inégalités de développement. Prise en étau entre des guerres successives et pauvreté extrême, le Moyen-Orient est une région du monde déstabilisée de façon chronique depuis plusieurs décennies et une des contrées les plus vulnérables aujourd'hui. C'est aussi un exemple probant d'émergence et de diffusion de résistance. En Irak, en Syrie, au Yémen, le fardeau en vies humaines est immense, et le coût économique prohibitif. L'impact économique potentiel est estimé par Taylor et al dans la région entre 2 milliards et 159 milliards sur 40 ans (7).

Analysant l'exemple syrien, Jakovljevic et al (6) ont démontré que l'ABR est très peu mise en lumière bien que la corrélation avec la déstabilisation chronique de cette région du monde soit réelle. Dans un tel contexte géopolitique, une conjonction de facteurs intervient pour créer un modèle favorable où l'ABR explose : effondrement des systèmes de santé, vente libre des antibiotiques, contrebande de médicaments, nature des armes employées, type de traumatisme etc. Aussi faut-il ajouter à cela les difficultés d'approvisionnement et le climat quasi-anarchique et l'absence de règles des pays en guerre.

Exacerbée par les crises contemporaines, la résistance aux antibiotiques est aussi un enjeu de gouvernance car les pays les plus fragilisés sont aussi les plus vulnérables face à ce phénomène. Pierre Collignon et al. (8) ont étudié la résistance aux antibiotiques, en Europe, en fonction de

la consommation humaine d'antibiotiques, des dépenses de santé dans le secteur privé, du niveau d'éducation supérieur, du niveau économique (revenu par habitant) et la qualité de la gouvernance. En tout, vingt-huit pays européens ont servi d'objet d'étude sur la période de 1998 et 2010. Étonnamment, seulement 28% de la variation de la résistance entre les pays est attribuable à la variation de l'usage des antibiotiques. Lorsque le facteur gouvernance est ajouté en tant que variable additionnelle, 63% de la variation totale est expliquée. La qualité de la gouvernance apparaît comme le paramètre socioéconomique le plus important. L'hypothèse des auteurs est que le faible niveau de gouvernance est associé à une absence de contrôle de l'usage des antibiotiques. Ces défis particuliers sont particulièrement présents dans les contrées les plus pauvres du globe qui font face à de nombreux défis tels que la vente libre et non réglementée des antibiotiques ; souvent contrefaits ; l'absence de mise en place de réseaux de surveillance nationaux performants ; l'absence d'accès au diagnostic microbiologique.

## UNE PRISE DE CONSCIENCE LENTE ET TARDIVE

Un retard immense a été pris dans la lutte contre l'ABR et la prévention y affèrent. Pourtant, dès 1945, les scientifiques alertent sur l'usage incontrôlé des antibiotiques. En 1988, Lederberg affirme déjà : « *Dans la compétition naturelle entre bactéries et humains, il n'est aucune garantie que nous soyons les survivants* ». Dans cette affirmation alarmiste transparait déjà la prise de conscience de la communauté scientifique. En 1998, Richard Wise (9) exprime également son inquiétude en commençant un article par la remarque suivante : « *Les problèmes de résistance aux antimicrobiens suscitent de nouvelles inquiétudes* ». En 2007, Richard James, va plus loin en proposant le terme de « *apocalypse post antibiotique* ». A l'heure actuelle, la prise de conscience et l'engagement dans les problèmes entourant l'ABR est bas comparé à d'autres problématiques globales telles que le climat. La mesure de l'urgence à agir reste encore trop cloisonnée aux milieux académiques et d'expertises sans pour autant parvenir à amorcer une prise de conscience au niveau politique. Cette dissociation entre scientifiques et décideurs politiques est au cœur du retard pris dans la gestion de cette crise.

A l'échelle européenne, la prise de conscience se construit et s'étoffe depuis le début des années 2000. Depuis 2001 et à la suite de l'adoption de la recommandation du conseil de l'Union européenne sur l'utilisation des agents antimicrobiens en médecine humaine, les activités de lutte contre la résistance se sont développées à l'échelle de l'ECDC (*European Center for Disease Prevention*). Celles-ci s'étendent aux domaines de la surveillance, la surveillance épidémique, la formation, la mise en place d'un répertoire de ressources en ligne et le soutien aux états membres lors de l'élaboration de leurs plans nationaux. (10, 11) En Belgique, de façon relativement récente un plan d'action ambitieux s'étendant sur quatre années (2020-2024) (12) a été mis en place, reflétant une prise de conscience

nette nourrie par l'ambition d'un leadership fort et d'une coordination efficace.

À l'échelle planétaire et notamment dans les pays à ressources limitées, c'est finalement le positionnement de l'OMS, en 2015, au travers d'un rapport qui montre l'urgence à intervenir, qui servira de réelle prise de conscience. Bien qu'insuffisantes, différentes initiatives se mettent progressivement en place pour tenter d'y apporter une réponse adéquate. Les initiatives sont nombreuses et structurées en 4 grands axes :

1. mieux comprendre l'émergence, la transmission et la dissémination de l'ABR ;
2. améliorer l'usage des antibiotiques, promouvoir un usage raisonné en médecine humaine et animale pour préserver le capital antibiotique restant ;
3. développer des stratégies curatives et préventives innovantes, développer la recherche de nouveaux antibiotiques ;
4. améliorer la gouvernance, lutter contre la corruption dans les zones les plus impactées.

La réponse structurée commence à se dessiner et la prise de conscience à se former petit à petit. Les plans nationaux se multiplient ainsi que les tentatives de limitation de la consommation des antibiotiques en santé humaine et animale, du moins dans les pays à haut revenus. Le concept « one health » se situe au cœur de cette réponse.

## L'ABR, UN CHAMP D'APPLICATION IMPORTANT DU CONCEPT « ONE HEALTH »

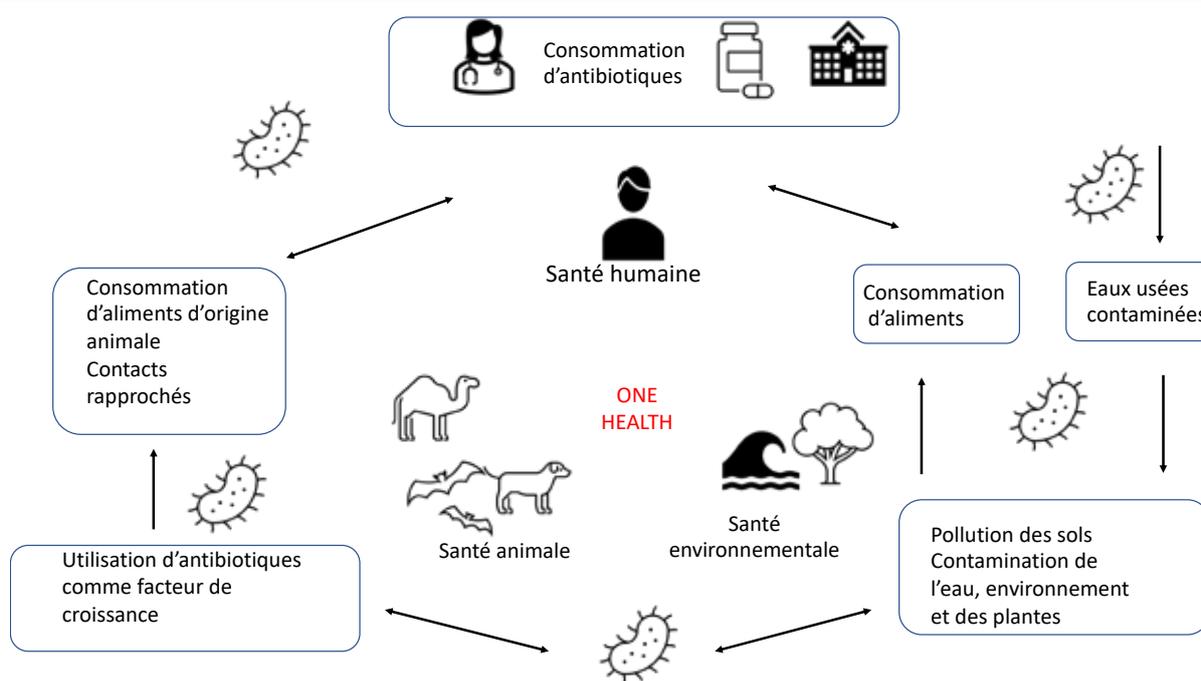
Dans la riposte face à l'ABR, le concept « one health » s'impose progressivement comme le prisme de lecture principal. Il se construit en puisant dans le paradigme selon lequel santé humaine, santé animale et environnement sont

interconnectés. Ainsi, structurer la réponse à travers ce prisme permet d'augmenter la résilience de nos sociétés face à ce défi commun.

Il existe différentes définitions de ce concept. L'association des vétérinaires américains le définit comme un effort intégratif de multiples disciplines travaillant à l'échelle locale, nationale et globale pour atteindre une santé optimale pour les hommes, les animaux et l'environnement (AVMA 2008) (13). La FAO (Food and agricultural organisation) (2012) (14) quant à elle, définit l'approche *one health* comme un mécanisme multidisciplinaire, international et collaboratif pour aborder et réduire les risques infectieux à l'interface homme, animal, écosystèmes. Enfin, l'initiative *one health* évoque une stratégie mondiale pour développer les collaborations interdisciplinaires dans tous les aspects de la santé pour les hommes, les animaux et l'environnement. (15) Si elles se déclinent de façon sensiblement différente, toutes ces définitions ont en commun de mettre l'accent sur une approche intégrative de la santé, avec comme pierres angulaires la coordination entre les différents acteurs et la transversalité.

L'ABR (Figure 2) répond aisément au cadre d'application de ce concept car les bactéries résistantes présentes chez l'animal se transmettent à l'homme ou l'environnement et vice versa. En médecine vétérinaire, les antibiotiques sont largement employés de façon préventive et curative et étaient jusqu'à il y a peu employés comme facteurs de croissance pour les animaux d'élevage, pratique aujourd'hui interdite dans l'union européenne. Les bactéries résistantes sélectionnées par l'antibiothérapie en médecine humaine peuvent également se transmettre à l'animal. Par ailleurs, les eaux usées peuvent contaminer les sols et les végétaux. Les niveaux de transmission sont donc multiples et se font à différents niveaux, intégrant les trois composantes du concept « one health »

FIGURE 2. ABR au prisme de l'approche one health



L'utilisation du « concept « one health » est particulièrement intéressante dans un monde globalisé car plastique et adaptable aux enjeux nationaux voir locaux, tout en maintenant une ligne directrice. Dans un monde interconnecté, avec des défis sanitaires souvent partagés, il est particulièrement pertinent d'avoir des grilles de lectures communes pour lutter contre les enjeux globaux tout en pouvant s'adapter aux problématiques locales.

Ainsi l'approche *one health* peut être appliquée en réponse à des contextes spécifiques comme celui de la peste pulmonaire à Madagascar ou la grippe aviaire en Afrique de l'ouest. Cette approche intersectorielle peut également être appliquée à des problèmes régionaux. C'est à titre d'exemple une des principales voies à explorer en réponse aux crises récurrentes d'insécurité alimentaire en Afrique subsaharienne. C'est également une grille de lecture qui peut être appliquée à des problématiques plus globales comme l'ABR ou le risque zoonotique. En Belgique, de nombreux projets de recherche ont été développés structurés par cette thématique (plus de 200 projets et activités de recherche) (17). Les efforts en ce sens sont concentrés sur trois thématiques principales : les zoonoses, la résistance aux antimicrobiens, environnement et santé.

D'après Leboeuf (17) et Cassidy (18), l'appropriation du concept « one health » par les différents acteurs et les succès de sa mise en application s'expliquent par le fait qu'il répond à la définition d'un objet frontière (19). Les objets frontières sont des objets qui sont suffisamment plastiques et flexibles pour s'adapter aux besoins locaux et aux contraintes des différentes parties impliquées mais dans le même temps suffisamment solide pour maintenir une identité commune à travers les différents sites de mise en application. La force inhérente d'un tel objet est ainsi qu'il amène aisément les différentes parties à collaborer.

La flexibilité offerte permet à ce concept d'être appliqué dans de multiples objectifs et à s'adapter aux différents contextes permettant ainsi à toutes les parties prenantes de s'y reconnaître et de se l'approprier.

La pertinence d'une telle approche plastique et adaptable à différents contextes apparaît assez incontestable dans le contexte de la gestion de l'ABR. De façon assez inédite, l'approche *one health* permet aux différentes institutions internationales comme WHO (*World Health Organization*), la FAO, l'OIE (*World Organization for Animal Health*) de collaborer de façon non concurrentielle, avec une légitimité des différentes parties renforcée dans un esprit de collaboration et une intégration aux défis géopolitiques du monde contemporain (20).

## CONCLUSION

La construction de la réponse à l'ABR est un des nombreux défis collectifs en cours en santé globale. La réponse réside probablement dans une santé planétaire éthique ainsi qu'une écologie transversale, nourries d'une conscience aiguë des interdépendances et de l'impératif de coopération globale. Elle se doit également d'être intégrative, englober l'éthique animale et de l'environnement et prendre en compte la pluralité des déterminants anthropologiques.

Malgré son importance, encore aujourd'hui, le degré de reconnaissance publique de cette problématique essentielle demeure fâcheusement faible. L'émergence infectieuse c'est aussi et surtout l'émergence en devenir des consciences collectives. Pour l'heure, force est de constater que celle ayant trait à l'ABR fait encore cruellement défaut.

## RÉFÉRENCES

1. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-informed/key-messages/health-burden-antibioticresistance>
2. [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
3. Andreumont A. « Antibiotiques et antibiorésistance, un avatar singulier de l'histoire planétaire », Questions de communication. 2016 ;. 29 (1) : 15-27.
4. Sjölund M, Bonnedahl J, Hernandez J, Bengtsson S, Cederbrant G, Pinhassi J, *et al.*. Dissemination of Multidrug-Resistant Bacteria into the Arctic. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jan;14(1):70-2.doi: 10.3201/eid1401.070704.5.
5. McCann CM, Christgen B, Roberts JA, Su JQ, Arnold KE, Gray ND, *et al.* Understanding drivers of antibiotic resistance genes in High Arctic soil ecosystems. *Environ Int.* 2019 Apr;125:497-504.doi: 10.1016/j.envint.2019.01.034.
6. Jakovljevic M, Al Ahdab S, Jurisevic M, Mouselli S. Antibiotic Resistance in Syria: A Local Problem Turns Into a Global Threat. *Front Public Health.* 2018 Aug 2;6:212. doi: 10.3389/fpubh.2018.00212. eCollection 2018.
7. Taylor J, Hafner M, Yerushalmi E, Smith R, Bellasio J, Vardavas R, *et al.* Estimating the Economic Costs of Antimicrobial Resistance. Model and Results. Rand Corporation. 2014.
8. Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, Gandra S, Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet Health.* 2018 Sep;2(9):e398-e405. doi: 10.1016/S2542-5196(18)30186-4.
9. Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, Sprenger M. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ.* 1998 Sep 5;317(7159):609-10.doi: 10.1136/bmj.317.7159.609.
10. [https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-06/amr\\_projects\\_3rd-report-councilrecprudent\\_1\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-06/amr_projects_3rd-report-councilrecprudent_1_0.pdf)
11. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en>
12. <https://www.health.belgium.be/fr/lutte-contre-la-resistance-aux-antimicrobiens-amr>
13. <https://www.avma.org/one-health-what-one-health>
14. <https://www.fao.org/one-health/fr>
15. One Health Initiative-One World One Medicine One Health: About the One Health initiative. Kahn, L. 2012.
16. Leboeuf, A. Making sense of One Health: Cooperating at the human-animal- ecosystem health interface. *Health and Environment Report.* April 2011; 7.
17. <https://www.sciensano.be/nl/projecten>
18. Cassidy A. *One Medicine? – Investigating interdisciplinary collaboration.* Rutgers University Press, 2016.
19. van Herten J, Bovenkerk B, Verweij M. One Health as a moral dilemma: Towards a socially responsible zoonotic disease control. *Zoonoses Public Health.* 2019 Feb;66(1):26-34. doi: 10.1111/zph.12536..
20. Chien, YJ. How did international agencies perceive the avian influenza problem? The adoption and manufacture of the 'One World, One Health' framework *Sociol Health Illn.* 2013 Feb;35(2):213-26. doi: 10.1111/j.1467-9566.2012.01534.x.

## CORRESPONDANCE

DR. AMEL FILALI, MD, MSc, MA  
CHC MONTLÉGIA  
Service de médecine interne et Maladies infectieuses  
Boulevard Patience et Beaujonc 2  
B-4020 Liège, Belgique  
filali0amel@yahoo.fr

# Anaphylaxies d'origine alimentaire : état des lieux dans une consultation pneumo-allergologique belge

Aurore De Vriendt<sup>1</sup>, Françoise Pirson<sup>1,2,3,4</sup>

Food anaphylaxis: inventory in a Belgian pneumo-allergology consultation

Food allergy is a common condition, and anaphylaxis, which is its most severe presentation, potentially fatal. This retrospective study has described the characteristics of patients presenting with food anaphylaxis (Grade >2), who were evaluated at the Allergology Unit of Saint-Luc University Clinics, between 2017 and 2019.

The studied population comprised mainly adults, their mean age being 33.7 years. Anaphylaxis were mainly caused by mandatory allergens. The allergological work-up was chiefly based on a detailed clinical history and demonstration (in vivo or in vitro) of sensitization, in addition to an oral food challenge in several cases. The most common culprit foods were shellfish and peanuts, both accounting for 38.7% of cases. Intramuscular epinephrine was injected in less than half of anaphylaxis cases. Acute management of food anaphylaxis is thus still inappropriate in regards to international guidelines.

## KEY WORDS

Anaphylaxis, food allergy, diagnostic, treatment

L'allergie alimentaire est une pathologie fréquente. Sa forme la plus sévère, l'anaphylaxie alimentaire, est potentiellement fatale. Cette étude rétrospective a analysé les anaphylaxies alimentaires de grade > 2 qui ont fait l'objet d'un bilan allergologique chez le même spécialiste aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2017 et 2019.

La population étudiée était principalement adulte (âge moyen de 33,7 ans). Les anaphylaxies étaient majoritairement causées par des allergènes à déclaration obligatoire. Le bilan allergologique reposait sur une anamnèse détaillée, la mise en évidence d'une sensibilisation (*in vivo* et/ou *in vitro*), et dans certains cas la réalisation d'un test de provocation par voie orale. Les crustacés et l'arachide représentaient plus d'un tiers des aliments en cause (38,7%). De l'adrénaline intramusculaire a été administrée dans moins de la moitié des anaphylaxies.

La prise en charge immédiate de l'anaphylaxie alimentaire est encore trop souvent inadéquate en regard des recommandations internationales.

## What is already known about the topic?

Food allergy (FA) is a common condition and its prevalence is increasing worldwide. FA is responsible for considerable morbidity, impaired quality of life, and significant costs, as well. Recommendations for immediate management have been in place since several years. FA long-term management is based on eviction diet and patient's education enabling them to manage a possible future reaction.

## Que savons-nous à ce propos ?

L'allergie alimentaire est une pathologie fréquente et sa prévalence est actuellement en augmentation. Elle est responsable d'une morbidité considérable, d'une altération de la qualité de vie et de coûts importants. Des recommandations concernant sa prise en charge immédiate sont disponibles depuis plusieurs années. Sa prise en charge au long cours comprend le régime d'éviction et l'éducation du patient à la gestion d'une éventuelle réaction ultérieure.

## What does this article bring up for us?

This article has identified food anaphylaxis cases that were followed-up by means of an allergological work-up at the Saint-Luc University Clinics. This study has generated local epidemiological data, whereas it has also highlighted the inadequacy of the immediate management of food anaphylaxis cases in regards to current guidelines, which was already noted in 2012. On note is that this article has also provided suggestions for improvement.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article recense les cas d'anaphylaxies alimentaires ayant bénéficié d'un bilan allergologique aux Cliniques universitaires St-Luc. Il nous apporte des données épidémiologiques locales et met en lumière l'inadéquation de la prise en charge immédiate des anaphylaxies alimentaires, déjà relevée en 2012, par rapport aux recommandations actuelles, et propose des pistes afin de l'améliorer.

## INTRODUCTION

L'allergie alimentaire (AA) est une affection fréquente et potentiellement létale. Elle est définie comme une réaction d'hypersensibilité survenant après consommation d'un aliment pour laquelle un mécanisme immunologique a été démontré (1). La réaction d'hypersensibilité correspond à une « réponse anormalement forte à un stimulus » (2) à des doses tolérées par des individus normaux, et peut être immuno-médiée ou non. La prévalence globale de l'AA (retenue sur base d'une histoire clinique compatible avec mise en évidence d'une sensibilisation allergique et/ou un test de provocation) est estimée en Europe à 2,7% (IC 95% : 1,7 – 3,7) (3). Elle a augmenté au cours des dernières décennies (4).

L'anaphylaxie (ICD-11) est « une réaction d'hypersensibilité systématique grave et caractérisée par une apparition rapide de problèmes respiratoires ou circulatoires potentiellement mortels et qui est généralement, mais pas toujours, associée à des modifications cutanées et muqueuses » (5). Les trois causes principales sont l'allergie alimentaire, médicamenteuse et au venin d'hyménoptère. Les recommandations concernant sa prise en charge sont encore insuffisamment suivies (5,6). La sévérité est évaluée par la classification de Ring et Messmer (7).

Ce travail recense les anaphylaxies alimentaires de grade  $\geq 2$  qui ont été identifiées après bilan allergologique aux Cliniques universitaires Saint Luc. Il évalue la qualité de la pratique par rapport aux recommandations internationales et identifie les points à améliorer.

## MÉTHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, descriptive et analytique. Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Saint-Luc UCLouvain (référence 2019/06JUL/243).

## CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Tous les patients sans limite d'âge ayant consulté entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2019 le même pneumo-allergologue (consultation « adultes ») pour

des anaphylaxies alimentaires de grade  $\geq 2$  selon la classification de Ring et Messmer (7) (**Tableau 1**), sont inclus. Sont exclus les patients avec réaction de grade 1 et ceux avec détails incomplets de la réaction (circonstances, prise en charge immédiate ou ultérieure).

## VARIABLES ÉTUDIÉES

Les données recueillies reprennent les antécédents personnels d'atopie et d'AA, les informations concernant l'accident anaphylactique (sévérité, circonstances, prise en charge et évolution), le bilan allergologique réalisé (tests cutanés, IgE spécifiques, composants allergéniques, test de provocation) et les recommandations spécifiques établies. Si un patient a présenté plusieurs réactions avec un même allergène, seule une réaction a été rapportée.

Les tests cutanés ont été réalisés à l'aide de Prick lancette® en utilisant les solutions témoins négatif et positif (histamine 10 mg/ml), les solutions standardisées pour les pneumallergènes (ALK-Abelló solutions, Almere, Netherlands et HAL Allergy Group, Leiden, Netherlands) et des « prick to prick tests » pour les aliments natifs. Un test est positif si le diamètre maximal de la papule dépasse celui du témoin négatif d'au moins 3 mm (8). Les dosages des IgE spécifiques et des composants allergéniques ont été réalisés par la technique ImmunoCAP® (ThermoFischer Scientific INC, Phadia AB, Uppsala Sweden) : la valeur normale est  $<0.10 \text{ kU}_A/\text{L}$ . Enfin, les tests de provocation par voie orale ont été réalisés en simple ou en double aveugle.

## ANALYSES STATISTIQUES

Les statistiques descriptives, concernant les variables qualitatives et quantitatives, ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel. La distribution normale des valeurs est déterminée par le test de normalité de Shapiro-Wilks. Les statistiques uni-variées ont été réalisées à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et du test t de Student pour la comparaison de moyennes (logiciel StatEl, société ad Science, Paris). Lorsque la distribution des valeurs ne suit pas une loi normale, les valeurs médianes sont utilisées.

**TABLEAU 1. Sévérité de la réaction allergique : classification de Ring et Messmer<sup>7</sup>**

Grade 1	Atteinte cutané-muqueuse isolée : rash cutané, urticaire, angioedème
Grade 2	Atteinte multi-viscérale modérée : signes cutané-muqueux $\pm$ signes respiratoires (toux, dyspnée,...) $\pm$ signes cardio-vasculaires (tachycardie, hypotension artérielle,...) $\pm$ signes digestifs (nausées, crampes abdominales, ...)
Grade 3	Atteinte mono- ou multi-viscérale sévère : collapsus, tachy- ou bradycardie $\pm$ trouble du rythme cardiaque $\pm$ bronchospasme $\pm$ signes digestifs $\pm$ signes neurologiques $\pm$ signes cutané-muqueux
Grade 4	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

## RÉSULTATS

### CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Quarante-deux patients ont été recensés pour un total de 44 anaphylaxies : 2 patients ont eu 2 anaphylaxies par

ingestion d'allergènes différents. Les caractéristiques de la population sont reprises dans le **Tableau 2** : l'âge moyen ( $\pm$ ET) des patients lors de la consultation était de 33,7 ans ( $\pm$  14,6) dont 61,9 % de femmes ( $p < 0,69$ ).

**TABLEAU 2. Caractéristiques démographiques de la population étudiée (n=42)**

Âge - années			
Lors de la consultation			
Moyenne ( $\pm$ écart-type)	33,7 ( $\pm$ 14,6)		
Homme	32,6 ( $\pm$ 13,3)		
Femme	34,4 ( $\pm$ 15,5)		$p < 0,69$
Lors de la réaction rapportée			
Moyenne ( $\pm$ écart-type)	32,5 ( $\pm$ 15)		
Homme	30,7 ( $\pm$ 13,6)		
Femme	33,7 ( $\pm$ 15,9)		$p < 0,54$
Sexe - n. (%)			
Masculin	16 (38,1)		
Féminin	26 (61,9)		
Ethnie - n. (%)			
Caucasienne	31 (73,8)		
Africaine, maghrébine, hispanique ou autre	11 (26,2)		
Antécédents personnels atopiques $\Delta$ - n (%)			
Aucun terrain atopique	15 (35,7)		
Terrain atopique	27 (64,3)		
Dermatite atopique	9 (21,4)		
Asthme allergique	13 (31)		
Rhino-conjonctivite allergique	21 (50)		
Allergie alimentaire $\nabla$	9 (21,4)		
Antécédent familial atopique $\dagger$ - n (%)			
Oui	21 (50)		
Non	19 (45,2)		
Non communiqué	2 (4,8)		
Statut tabagique - n. (%)			
Pas de tabagisme	28 (66,7)		
Cannabis (ancien, actif ou passif)	3 (7,1)		

$\Delta$  Antécédents personnels atopiques tels que rapportés par le patient lors de l'anamnèse

$\nabla$  Antécédent personnel d'allergie alimentaire autre que celle responsable de l'accident anaphylactique rapporté

$\dagger$  Antécédent atopique familial au 1<sup>er</sup> degré (parents, fratrie)

### CARACTÉRISTIQUES DE LA RÉACTION ALLERGIQUE

Cinquante-neuf pourcents des réactions sont survenues après consommation d'un allergène à déclaration obligatoire. Parmi ces cas, l'allergène était connu ou suspecté dans 57,7 % (**Figure 1**).

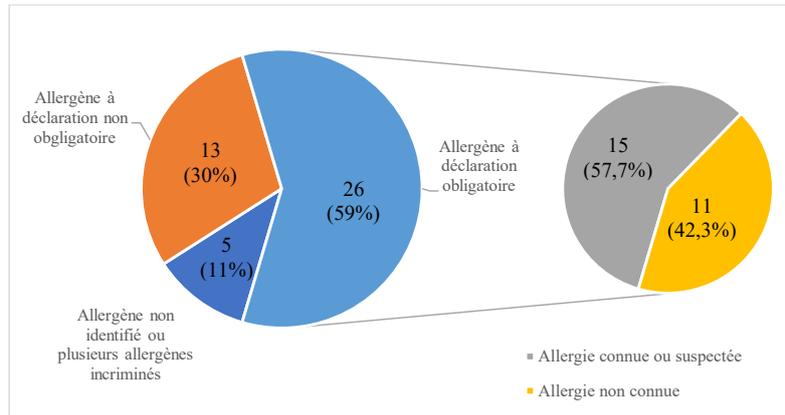
La sévérité de l'anaphylaxie était dans 77,3% des cas (34) un grade 2 et dans 22,7% (10) un grade 3. Il n'y a statistiquement pas plus d'asthme non contrôlé ou association de co-facteurs dans les grades 3 que 2.

L'anaphylaxie est survenue au domicile (50 %) et au restaurant (44,4%) pour les > 20 ans, et surtout en milieu scolaire pour les < 20 ans (**Figure 2A**).

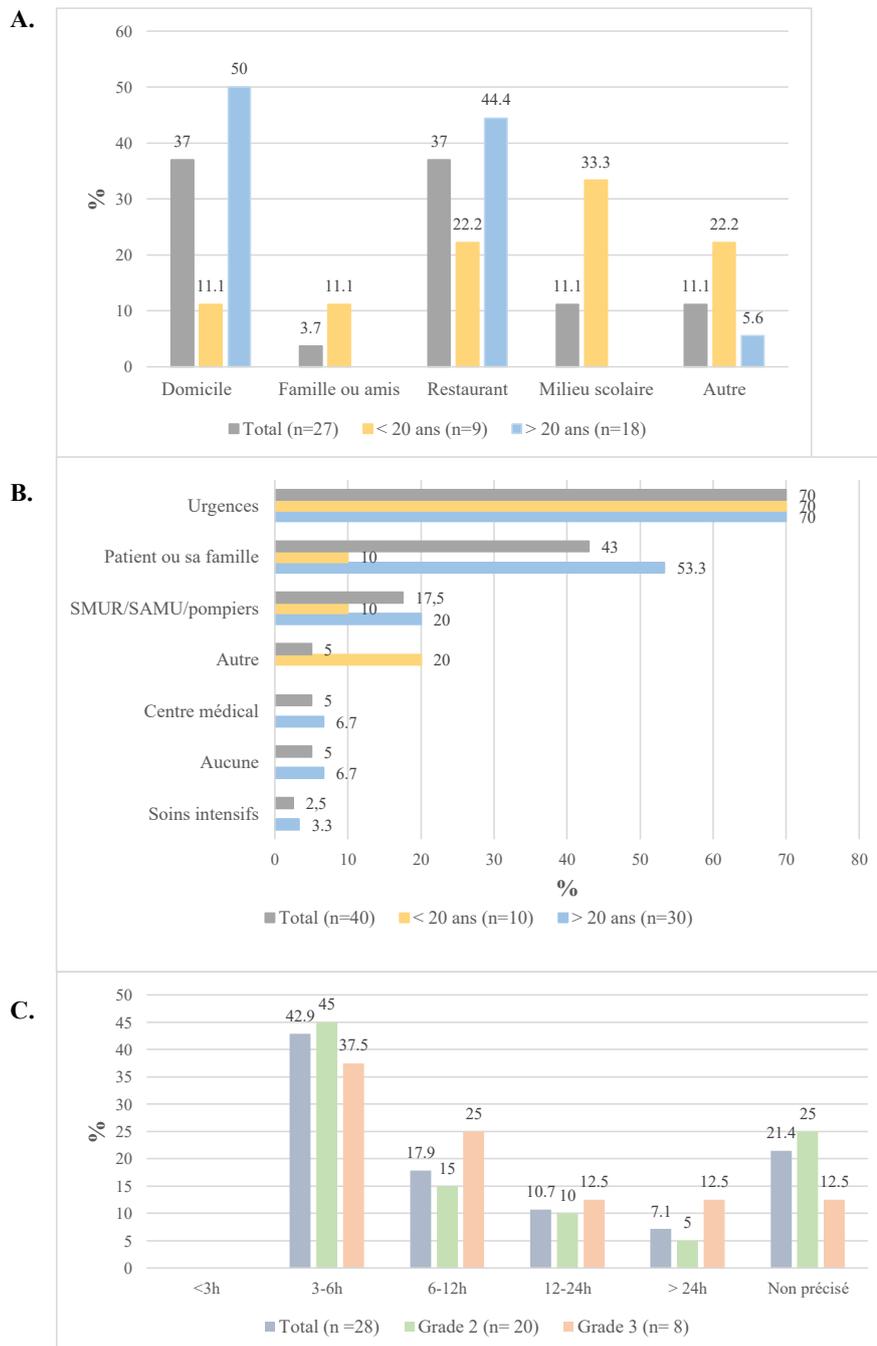
### PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE

La prise en charge est connue pour 40 réactions (**Figure 2B**). Dans 14 cas (35%), il y a eu plusieurs intervenants. Les urgences ont été sollicitées dans 28 cas (70%) et le patient ou sa famille sont intervenus en 1<sup>ère</sup> ligne dans 17 cas (42,5%). Aux urgences, la majorité des patients sont restés sous surveillance durant 3 à 6h (**Figure 2C**).

**FIGURE 1. Distribution des réactions en fonction de la présence éventuelle d'allergènes à déclaration obligatoire (n=44)**



**FIGURE 2. Circonstance de la réaction allergique et prise en charge immédiate**

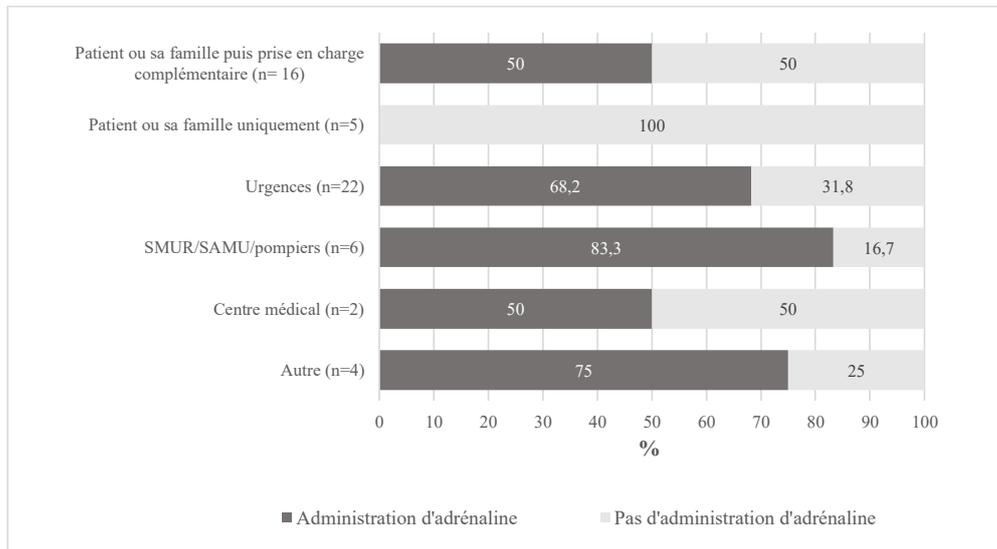


*A. Lieu de de survenue de l'anaphylaxie (n=27). B. Prise en charge immédiate de la réaction anaphylactique selon l'âge (n=40). C. Durée de surveillance dans le service des urgences selon la sévérité de la réaction (n= 28).*

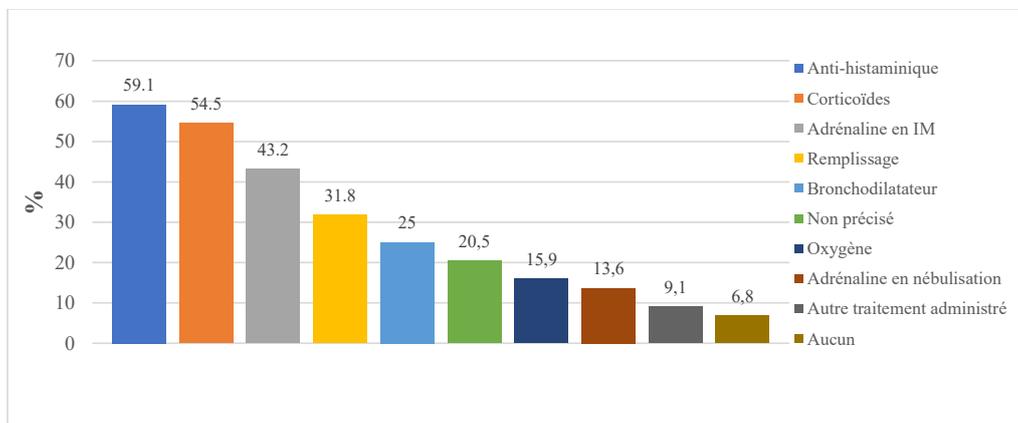
Parmi les 34 situations où l'information était disponible, l'adrénaline a été administrée dans 19 cas (55,9%). Pour 12 réactions, le délai médian entre le début des symptômes et l'injection d'adrénaline était de 30 minutes [2 – 150 minutes]. L'administration d'adrénaline variait selon les intervenants prenant en charge la réaction anaphylactique (**Figure 3**).

Le traitement le plus fréquemment administré en phase aiguë (**Figure 4**) est l'antihistaminique (n=26, 59%), suivi des corticoïdes (n=24, 54,6%) et enfin l'adrénaline IM (n=19, 43,2%). La prescription d'une trousse d'urgence suite à la réaction, en attente du bilan allergologique, n'était que rarement renseignée.

**FIGURE 3. Administration d'adrénaline selon les intervenants prenant en charge la réaction anaphylactique (n=34)**



**FIGURE 4. Proportion des différents traitements administrés lors de la prise en charge immédiate de réaction anaphylactique (n=44)**



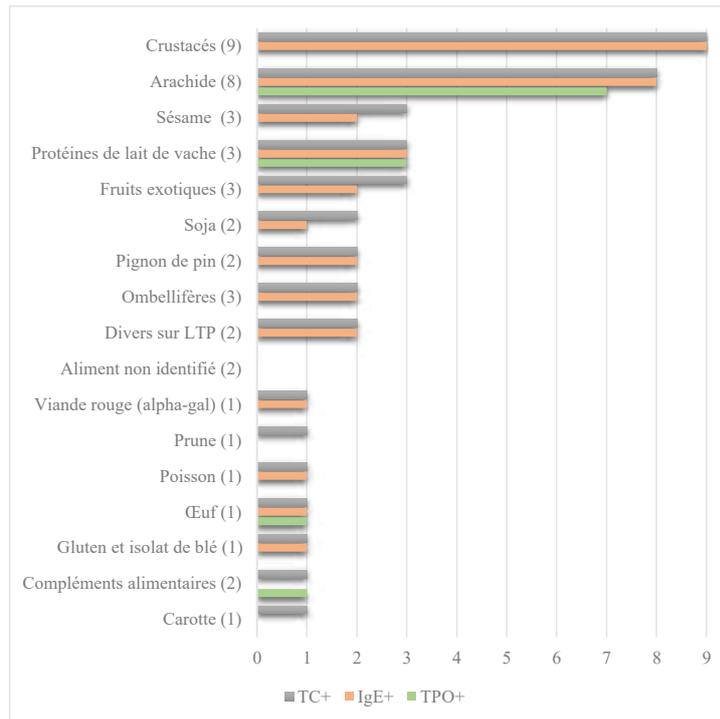
### BILAN ALLERGOLOGIQUE

Les tests cutanés pour les pneumallergènes et des trophallergènes ont été réalisés dans tous les cas. Concernant les pneumallergènes, 11,4% des patients étaient monosensibilisés et 9,1% avaient des tests négatifs. Les principaux pneumallergènes identifiés sont les pollens de bétulacées (65%), les acariens (60%), les pollens de graminées (52,5%) et les phanères de chat et chien (50%). Un dosage des IgE spécifiques et/ou des composants allergéniques a été réalisé dans 43 dossiers. Enfin, des tests de provocation alimentaire par voie orale (TPO) ont été réalisés dans 12 cas (7 à l'arachide, 2 au lait de vache, 1 à l'œuf, 1 à l'érythritol et 1 au complément alimentaire

Oxelio) menant à 2 réactions de grade 1, 4 de grade 2, 5 de grade 3 et un TPO négatif.

Le diagnostic final a été retenu sur base d'une histoire clinique compatible avec mise en évidence d'une sensibilisation allergique (cutanée et/ou in vitro) et/ou un test de provocation. L'aliment responsable a été formellement identifié dans 42 situations ; les tests allergiques cutanés ont contribué au diagnostic dans 41 cas et les dosages des IgE spécifiques ou des composants allergéniques dans 34 cas. Il y a eu un TPO positif avec test cutané alimentaire négatif (érythritol). Les deux principaux aliments en cause (**Figure 5**) étaient les crustacés (20,5%) et l'arachide (18,2%).

**FIGURE 5. Contribution des tests cutanés, dosages des IgE spécifiques ou des composants allergéniques et test de provocation dans l'identification de l'aliment causal (n)**



TC+ : tests cutanés positifs

IgE+ : dosages d'IgE spécifique d'un aliment ou composants allergéniques positifs

TPO+ : test de provocation par voie orale positif

### PRISE EN CHARGE ULTÉRIEURE

Un régime d'éviction a été prescrit dans 41 situations. Dans 2 cas, l'allergène n'a pas été identifié avec certitude. Dans un cas d'allergie à l'arachide, étant donné une dose réactogène élevée lors du TPO, un régime d'éviction strict n'a pas été prescrit et une induction de tolérance instaurée.

Une trousse d'urgence a été prescrite pour 42 patients (avec au moins un auto-injecteur d'adrénaline, antihistaminique et salbutamol).

Dans 9 cas, une immunothérapie orale (ITO) a été proposée et acceptée, dont 7 fois pour l'arachide (âge médian de 16,5 ans [8 - 21]).

### DISCUSSION

Ce travail a permis d'analyser de manière descriptive les anaphylaxies alimentaires de grade  $\geq 2$  ayant fait l'objet d'un bilan allergologique chez un pneumo-allergologue entre 1/1/2017 et 31/12/2019 aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Dans la population étudiée (âge moyen de 33,7 ans), nous avons une prédominance de femmes ce qui correspond aux données épidémiologiques où l'anaphylaxie alimentaire est davantage observée chez le garçon dans l'enfance et chez la femme à l'âge adulte (1,3,9). Les facteurs de risque classiques (1) comme les comorbidités atopiques personnelles et familiales sont également retrouvés.

On observe une proportion importante (59 %) de patients ayant réagi à un aliment faisant partie de la liste des allergènes à déclaration obligatoire. Cette liste reflète bien la dangerosité de ces allergènes et l'accident peut résulter d'un défaut de vigilance pour ceux qui se savaient allergiques ou de défauts d'étiquetage (10).

Dans notre population, les facteurs de risque connus pour être responsables de réactions plus sévères comme l'asthme, en particulier non contrôlé (11), ou la présence de co-facteurs (12,13) n'ont pas été retrouvés (effectif trop limité).

La prise en charge immédiate de l'anaphylaxie dans la population étudiée reste insuffisante : clairement, il persiste une sous-utilisation de l'adrénaline et une surestimation de l'efficacité des antihistaminiques et corticoïdes. Des recommandations de prise en charge immédiate sont pourtant disponibles depuis plusieurs années (14). L'utilisation de l'adrénaline intramusculaire comme traitement immédiat de première ligne de l'anaphylaxie ne fait plus débat, avec une posologie recommandée de 0,01mg/kg (dose maximum de 0,5mg), à répéter après 5 minutes si nécessaire (5,15). La deuxième ligne de traitement comprend le retrait de l'agent causal si possible, l'appel à l'aide, l'oxygène à haut débit, le remplissage intraveineux, l'inhalation de bronchodilatateurs à courte durée d'action, la nébulisation d'adrénaline et le positionnement correct du patient (position assise en cas de détresse respiratoire,

Trendelenburg en cas d'atteinte hémodynamique, position semi-allongée sur le côté gauche en cas de grossesse ou position latérale de sécurité si trouble de la conscience). L'administration d'antihistaminiques et de corticoïdes intervient en 3<sup>ème</sup> ligne (15). Enfin, il est généralement recommandé que les patients soient surveillés 4-6h après une réaction anaphylactique (16). La morbidité et la mortalité dues à l'anaphylaxie sont liées à un retard ou un manque d'administration d'adrénaline (17). Il faut rappeler qu'il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation d'adrénaline intramusculaire dans l'anaphylaxie. Mullins *et al.* ont analysé des anaphylaxies alimentaires fatales survenues en Australie et ont défini le retard d'administration d'adrénaline comme étant un délai >20 minutes (18).

Le diagnostic d'allergie alimentaire a été retenu sur base d'une histoire clinique convaincante et de la mise en évidence d'une sensibilisation (*in vivo* et/ou *in vitro*), et/ou d'un TPO positif. Le TPO, bien qu'étant le gold standard pour le diagnostic objectif de l'allergie alimentaire (1) a été réalisé en cas de doute diagnostique ou en vue de la mise en place d'un protocole d'induction de tolérance. La prise en charge à long terme de notre population est conforme aux recommandations, à savoir la mise en évidence de l'allergène responsable, l'éviction de l'allergène, la prescription d'une trousse d'urgence (contenant 2 auto-injecteurs d'adrénaline depuis 2019), avec éducation thérapeutique pour savoir quand et comment l'utiliser (1). Cette dernière devrait théoriquement déjà être prescrite par l'équipe médicale prenant en charge la réaction aiguë. Enfin, l'induction de tolérance alimentaire est proposée si indiquée.

Cette étude présente des limites. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle et descriptive avec de potentiels biais de sélection résultant

des dossiers incomplets exclus. Les données concernant la réaction clinique et la prise en charge immédiate reposent souvent sur l'anamnèse, l'accès au rapport médical d'urgence étant disponible dans une minorité de cas.

## CONCLUSION

L'allergie alimentaire est une cause fréquente d'anaphylaxies parfois récurrentes, malgré un diagnostic allergologique avec identification de l'allergène. Sa prise en charge immédiate est encore trop souvent inadéquate. Une harmonisation des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne et une éducation thérapeutique des patients sont des pistes pour améliorer la prise en charge des anaphylaxies alimentaires. Le bilan allergologique et le plan de soins à long terme correspondent quant à eux aux recommandations.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'anaphylaxie alimentaire nécessite un traitement d'urgence, sans délai, par adrénaline intramusculaire (0,01mg/kg - dose maximum de 0,5mg) en première ligne, à répéter après 5 minutes si nécessaire. L'appel à l'aide et d'autres soins symptomatiques (oxygénothérapie, remplissage, ...) constituent la seconde ligne. Les antihistaminiques et les corticoïdes n'interviennent qu'en 3<sup>ème</sup> ligne.

La prise en charge ultérieure repose sur la réalisation d'un bilan allergologique afin de mettre en évidence l'allergène responsable, de prescrire un régime d'éviction ou une immunothérapie si indiquée, et d'assurer une éducation thérapeutique du patient avec mise en place d'une trousse d'urgence et d'un plan d'action en cas d'accident ultérieur.

## RÉFÉRENCES

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, *et al.*, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug; 69(8):1008-25.
2. Akdis CA, Agache I. Global atlas of allergy. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014: 2-3
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, *et al.*, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):62-75.
4. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, *et al.*, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013 Nov;68(11):1353-61.
5. Cardona V, Ansoategui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, *et al.*, World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472.
6. Grabenhenrich L, Hompes S, Gough H, Ruëff F, Scherer K, Pfoehler C, *et al.*, Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study. *PLoS One*. 2012;7(5):e35778.
7. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977 Feb 26;1(8009):466-9.
8. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, *et al.*, Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):18-24.
9. Sicherer SH, Warren CM, Dant C, Gupta RS, Nadeau KC. Food Allergy from Infancy Through Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1854-1864.
10. Blom WM, Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, van Duijn G, de Zeeuw-Brouwer ML, Versluis A, *et al.*, Accidental food allergy reactions: Products and undeclared ingredients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Sep;142(3):865-875.

11. Tanno LK, Gonzalez-Estrada A, Olivieri B, Caminati M. Asthma and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;19(5):447-455
12. Skypala IJ. Food-Induced Anaphylaxis: Role of Hidden Allergens and Cofactors. *Front Immunol*. 2019 Apr 3;10:673
13. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, *et al.*, Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Sep;22(6):568-74.
14. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, *et al.*, Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391-7
15. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, *et al.*, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1026-45.
16. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 May-Jun;3(3):408-16.e1-2.
17. Chooniedass R, Temple B, Becker A. Epinephrine use for anaphylaxis: Too seldom, too late: Current practices and guidelines in health care. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Aug;119(2):108-110.
18. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy*. 2016 Aug;46(8):1099-110.

### Conflits d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.

### AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint-Luc, service de pneumologie, 1200 Bruxelles
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Centre de l'allergie Saint Luc, 1200 Bruxelles
3. Université catholique de Louvain, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, pôle de pneumologie, ORL et dermatologie, 1200 Bruxelles
4. Réseau Allergo-Vigilance®, 54500 Vandoeuvre Les Nancy, France

### CORRESPONDANCE

DR. AURORE DEVRIENDT  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service de pneumologie  
 Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles  
 aurore.devriendt@uclouvain.be

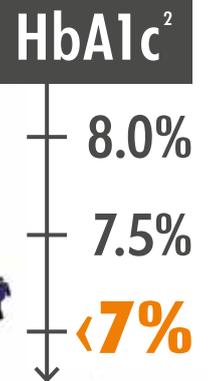


Jusqu'à **2 cp**  
au petit-déjeuner<sup>1</sup>

# UNI DIAMICRON® 60mg

## La force de l'expérience

## pour les diabétiques de type 2



1. RCP 2. Adapté de American Diabetes Association, Diabetes Care 2018 ; 41 (Suppl) : S55-S64.

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de 1/2 à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit 1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonyluréa à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : Sujets âgés : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie : - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse), il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère ; dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (voir rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE\* :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonylurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS\* :** Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué : miconazole ; déconseillé : phénylbutazone, alcool ; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamides, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie - déconseillé : danazol ; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, gluco-corticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). Risque de dysglycémie : précautions d'emploi : fluoroquinolones. Majoration de l'effet anticoagulant : (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE\* :** Il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT\* :** contre-indiqué. **FERTILITE\* :** EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES\* : De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiantes, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiantes montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Eruptions cutanéo-muqueuses : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immunes bulleuses), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). • Troubles hématoologiques : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiantes, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vascularite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas on conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES 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. **SURDOSAGE\* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES\* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonylurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS\* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 02/2020 \*Pour une information complète se référer au RCP. **BF DI NA 02 20. DATE D'APPROBATION DU RCP ABRÉGÉ :** 01/01/2022.

BFR DI SB 22.11.P.R.03 - Date d'approbation de l'information médicale : 01/01/2022.



One time on the  
lips, is forever on the  
~~hips~~... heart



SCAN ME  
TO DISCOVER THE STUDY

# À propos de la stigmatisation : réflexions autour d'un cas d'AVC de Percheron en expertise psychiatrique

Muriel Boven (\*), Sylvain Dal (\*\*)

Concerning stigmatization, reflections about a case of Percheron's stroke in psychiatric expertise

Given that health is considered "the silence of organs", let's open our ears. Following a psychiatric expertise in the emergency room, a dementia post-Percheron's stroke was diagnosed. In this context, the authors asked themselves whether stigmatization had played a potential role in the difficulty of establishing the diagnosis. The authors thus attempted to highlight its existence, in addition to its link with mental related issues and its consequences, while also providing suggestions for prevention. Understanding this condition is critical to be in a better position to face it and improve the healthcare quality. In this article, the authors have also stressed the importance of a good partnership between psychiatrists and physicians.

## KEY WORDS

Stigmatization, Percheron's stroke, psychiatric expertise

Puisque « la santé est le silence des organes », tendons l'oreille. Au départ d'une expertise psychiatrique réalisée aux urgences, un trouble neurocognitif post accident vasculaire cérébral de Percheron est mis en évidence. C'est dans ce contexte que les auteurs se sont questionnés sur le rôle potentiel qu'a joué la stigmatisation de la maladie mentale dans cette errance diagnostique. Ils tentent donc de nous éclairer quant à son existence, son lien avec la maladie mentale et ses conséquences mais également les moyens de la prévenir. Il semble crucial de la comprendre pour mieux l'affronter et améliorer la qualité des soins. Les auteurs insistent par ailleurs sur l'importance de la collaboration entre psychiatres et somaticiens.

## What is already known about the topic?

- Percheron's cerebrovascular accident (CVA) results from the occlusion of Percheron's artery leading to bithalamic infarction. As the clinical features are very diverse, they often contribute to the difficulty of establishing the diagnosis.
- Stigmatization is a drag on healthcare quality.

## Que savons-nous à ce propos ?

- L'AVC de Percheron est le résultat de l'occlusion de l'artère de Percheron provoquant un infarctus bithalamique. Sa présentation clinique polymorphe contribue à une errance diagnostique.
- La stigmatisation est un frein majeur à la qualité des soins.

## What does this article bring up for us?

This article is meant to be a reflection on stigmatization and aimed to better understand it, prevent it, and improve healthcare quality, as well..

## Que nous apporte cet article ?

Cet article ouvre une réflexion concernant la stigmatisation de manière à la comprendre, la prévenir et améliorer la qualité des soins.

## INTRODUCTION

Tout comme l'habit ne fait pas le moine, la bizarrerie ne fait pas la psychiatrie. Face à un patient présentant des symptômes neurologiques ainsi que des symptômes psychiatriques et en particulier une bizarrerie du comportement, une tendance à pointer l'étiologie psychiatrique est notable. À partir de ce cas clinique, la question de la place de la stigmatisation se pose.

## RAPPORT DE CAS

Un homme d'une soixantaine d'années est amené par la police aux urgences pour une expertise psychiatrique sur réquisitoire du Procureur du Roi. Les officiers l'ont trouvé désorienté, incohérent et errant dans les transports publics. Ceux-ci ont estimé cela inquiétant au vu de l'heure tardive et *a fortiori* au vu de son âge. Le patient a donc bénéficié dans un premier hôpital d'un « vu et soigné », c'est-à-dire un passage bref aux urgences pour exclure une pathologie somatique, et cette mise au point s'est montrée rassurante. La police a donc poursuivi la procédure d'expertise en raison de l'étrangeté du comportement du patient. Celui-ci est alors référé aux urgences d'un second hôpital pour expertise psychiatrique dans le cadre de la loi du 26 juin 1990 liée à la protection de la personne des malades mentaux.

## INFORMATIONS RÉCOLTÉES DURANT LES ANAMNÈSES SOMATIQUES ET PSYCHIATRIQUES

Le patient sexagénaire se dit marié et père d'un fils. Lors de son appréhension nocturne par la police, il explique être européen mais ne dispose d'aucun document d'identité. Lors du « vu et soigné », le patient se plaint uniquement de fatigue. Sa glycémie est à 109 mg/dL, sa fréquence cardiaque à 72 bpm, sa température à 36°C et sa tension artérielle à 188/89 mmHg. L'examen clinique étant rassurant et la mise au point sans particularité hormis l'hypertension artérielle, le patient est transféré aux urgences psychiatriques.

Étant endormi à son arrivée dans un service d'urgence universitaire, le patient est installé sans médication en chambre d'isolement et ses paramètres sont surveillés. Il reste hypertendu à 160/80 mmHg. L'entretien psychiatrique à proprement parler a donc lieu à son réveil quelques heures après son admission. Le patient est euthymique mais ralenti et hypovigilant. Il est désorienté aussi bien dans le temps que dans l'espace et sa mimique est réduite. Bien que collaborant durant l'entretien, son attention est réduite et son discours est pauvre avec des troubles de mémoire à court terme apparents. Sa conscience morbide est partielle étant donné qu'il nomme spontanément des troubles mnésiques remontant à plusieurs mois et consécutifs à une chute. Il explique avoir été athlète et se présentera d'ailleurs sous le nom d'un sportif connu mondialement. Ces propos suscitent de l'incrédulité et laissent supposer un état délirant voire mégalomane étant donné qu'il apparaît qu'il ne s'agit bel et bien pas

de ce célèbre sportif. En fin d'entretien, le patient relate de manière vague un épisode d'hallucination auditive et change à plusieurs reprises son adresse. Une enquête plus approfondie est demandée par nos soins à la police de manière à mobiliser le centre de signalement international.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

L'examen mental est conduit de manière à investiguer les critères de mise en observation : à savoir la présence d'une maladie mentale décompensée, d'une dangerosité et d'un refus de soins. Par précaution, un bilan somatique est demandé en premier lieu au vu de l'hypertension, de la désorientation spatio-temporelle, des troubles mnésiques, des incohérences dans le discours, des troubles attentionnels et de la fluctuation nyctémérale des troubles. De plus, les éléments paraissant délirants ne peuvent être attribués de façon univoque à une pathologie psychiatrique à ce stade. Signalons également que l'alinéa 2 de la loi du 26 juin 1990 nous ordonne de recueillir toute information utile auprès de tierces personnes et d'enquêter sur les antécédents médico-sociaux mais également de faire réaliser un examen somatique et neurologique dans le cadre de l'expertise psychiatrique (1).

La question du diagnostic différentiel avec une confusion mentale, appelée aussi delirium, se pose. Pour pouvoir poser ce diagnostic, plusieurs critères doivent être présents comme le précise le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) (2). La présentation clinique du patient y correspond en partie :

- A. La difficulté à soutenir son attention est bien présente, de même que la désorientation spatio-temporelle au niveau de la perturbation de la conscience.
- B. La rupture avec l'état antérieur et l'installation rapide ne peuvent quant à elles être déterminées au vu de l'anamnèse difficile et de l'absence d'hétéro-anamnèse. La fluctuation et la sévérité de la symptomatologie sont en revanche présente. La forme actuelle est plutôt hypoactive.
- C. Les troubles mnésiques et les incohérences dans le discours constituent d'autres perturbations cognitives.
- D. Bien qu'en dehors d'un contexte de vigilance réduite, on ne peut garantir que les perturbations des critères A et C ne sont pas mieux expliqués par un trouble neurocognitif préexistant.
- E. La mise en évidence via les antécédents, l'examen et les examens complémentaires que l'affection est la conséquence directe d'une autre pathologie, n'est pas objectivée à ce stade.

Le diagnostic de delirium ne peut donc être confirmé à ce stade et pour avancer dans la démarche diagnostique, le diagnostic différentiel se poursuit. Signalons également que la prise en charge par le psychiatre permet une coordination des soins avec les somaticiens (3). Une prise de sang est alors réalisée et la CRP est à 7 mg/dL mais le reste est rassurant. Une mise au point neurologique est ensuite demandée et le neurologue confirme une

désorientation spatio-temporelle ainsi qu'une amnésie. Notons l'absence de troubles phasiques, dysarthriques et sensitivomoteurs. La fiabilité des propos du patient reste quant à elle incertaine. L'anamnèse systématique ne relève pas d'autre point d'appel. Les antécédents personnels, familiaux et pharmacologiques sont inexistantes selon le patient. Un ECG met en évidence une hypertrophie ventriculaire gauche.

À ce stade, le neurologue garde l'hypothèse d'un diagnostic exclusivement psychiatrique alors que nous soutenons l'intérêt de la poursuite des investigations somatiques. Le diagnostic différentiel demeure problématique a fortiori en l'absence d'anamnèse fiable et d'hétéro-anamnèse. Les troubles cognitifs comme les troubles mnésiques sont communs au delirium et à la démence bien que la plupart des démences ne comporte pas de perturbation de la conscience. La temporalité et la réversibilité des symptômes interviennent également puisque le delirium est réversible, aigu et présente une fluctuation. Par ailleurs, le *delirium* est souvent pris pour une affection psychiatrique alors que l'étiologie est majoritairement somatique (3).

En raison des examens cliniques, du tableau explicité ci-dessus mais aussi de la persistance d'un doute quant à la nature exacte du tableau clinique, la décision de poursuivre les investigations est prise et une tomodensitométrie cérébrale est effectuée à notre demande. Contrairement à l'hypothèse du neurologue, le scanner (Fig. 1) conclut à la présence d'un AVC de Percheron avec une atteinte paramédiane bithalamique par occlusion de l'artère de Percheron.

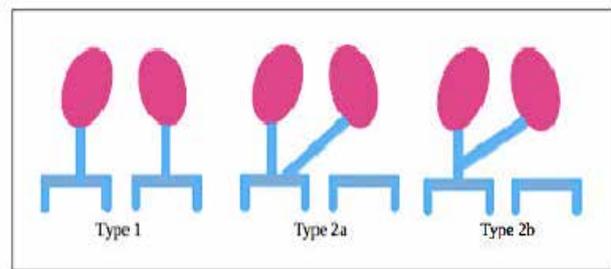
**FIGURE 1. Scanner cérébral**



Les lésions thalamiques antérieures objectivées sur le scanner cérébral sont compatibles avec des lésions ischémiques de datation incertaine. Notons également la présence de plaques athéromateuses au niveau des siphons carotidiens internes.

Cette imagerie rend donc bien compte de l'expression clinique déficitaire cognitive et mnésique. Cette fameuse artère décrite par Percheron en 1977 est une variante anatomique rare du réseau vasculaire thalamo-mésencéphalique (Fig. 2). L'infarctus bithalamique est connu dans la littérature pour avoir une présentation clinique polymorphe avec malgré tout une triade généralement présente associant un syndrome de Parinaud avec des troubles oculomoteurs à 61%, des troubles mnésiques à 63% et des troubles de conscience à 47%. Bien que ce type d'AVC constitue 0,1 à 0,2% des AVC ischémiques et 4 à 8% des AVC thalamiques, le tableau très aspécifique et l'absence des critères habituels d'AVC contribuent à l'errance diagnostique. Signalons par ailleurs que contrairement à cette situation clinique, le scanner cérébral est souvent non concluant et un recours à la résonance magnétique est nécessaire (4).

**FIGURE 2. Vascolarisation artérielle thalamique paramédiane selon Percheron**



Adapté de "Infarctus thalamique bilatéral paramédian par occlusion de l'artère de Percheron" (20)

*Type 1 : Les artères cérébrales postérieures donnent chacune naissance aux artères paramédianes ; Type 2a : Les artères paramédianes émanent de la même artère cérébrale postérieure ; Type 2b : Les artères paramédianes viennent de l'artère de Percheron issue elle-même d'une artère cérébrale postérieure.*

## TRAITEMENT

Le patient est finalement hospitalisé pour bilan complémentaire (ETT, Holter, écho-Doppler) en neurologie et un traitement médicamenteux par Asaflow 80 mg est initié. L'étiologie organique des troubles rendant caduque la procédure de mise en observation, un avis négatif est donc rendu pour l'expertise psychiatrique.

## ÉVOLUTION

Durant les dix jours d'hospitalisation, on note un trouble de l'encodage majeur et une persistance de la désorientation spatio-temporelle. L'enquête policière ayant suivi son cours, le patient est identifié et il s'avère que ses propos concernant son nom n'étaient finalement pas délirants. Rappelons par rapport à cette question du délire qu'il faut « déplacer la question des énoncés bizarres vers la question de l'énonciation et la place que cela prend dans le discours » (5). Enfin, un contact téléphonique international est pris avec le médecin traitant et celui-ci confirme l'existence déjà connue chez le patient d'un AVC

bithalamique avec risque de fugue. Le patient est rapatrié par sa famille et la conclusion de troubles neurocognitifs sur AVC de Percheron est retenue.

## DISCUSSION

À la lumière de la situation clinique précitée, nous proposons de développer une réflexion sur l'impact de la stigmatisation dans le diagnostic différentiel, son lien avec la maladie mentale, ses conséquences et sa prévention.

### QUEL LIEN AVEC LA STIGMATISATION ?

La stigmatisation selon le Larousse est « la mise à l'écart d'une personne pour ses différences qui sont considérées comme contraires aux normes de la société ». Il s'agit d'un phénomène social très répandu auquel la psychiatrie tant au niveau des patients que des soignants n'échappe pas. La percevoir est « de l'ordre d'une forme particulière de conscience et ce n'est que rétrospectivement avec la sensibilité qui nous est propre que nous la percevons » (6). Selon le sociologue Goffman, le stigma est un « attribut profondément discréditant » qui diminue la personne et la réduit souvent à une étiquette menant au rejet (7). Le sujet se considère alors lui-même comme indésirable par le biais de l'auto-stigmatisation. Le phénomène de stigmatisation se fait en 5 étapes (8) : 1) Étiqueter en se basant sur des différences superficielles 2) Stéréotyper en allouant des attributs généraux 3) Séparer en excluant de la société avec l'idée « d'eux et nous » 4) Discriminer en rejetant 5) Retirer le pouvoir comme l'accès au logement et à l'emploi par le biais de la discrimination.

Force est de constater que le patient a bel et bien été victime de stigmatisation et cela déjà en pré-hospitalier. Le label psychiatrique a entraîné une limitation dans les investigations somatiques et une privation temporaire de liberté avec le risque de mise en observation. Le diagnostic différentiel du psychiatre a toutefois permis de suspendre le processus de stigmatisation et de limiter les dégâts qui auraient pu survenir si l'hypothèse de trouble mental n'avait pas été infirmée.

### QUEL LIEN ENTRE MALADIE MENTALE ET STIGMATISATION ?

La stigmatisation abonde autour des troubles psychiatriques et de façon plus large autour des troubles du comportement à cause d'une méconnaissance de la psychopathologie mais aussi à cause de l'image effrayante véhiculée par les médias. Les patients psychiatriques font l'objet de préjugés en termes de dangerosité et d'incurabilité. S'en suit une discrimination pouvant être un frein à la réinsertion mais aussi à l'accès aux soins (9). Par ailleurs, en situant les patients psychiatriques du côté pathologique, le discours médical peut être involontairement un relais de la stigmatisation entachant toute leur existence (10).

Le stigma psychiatrique a aussi des racines historiques notamment avec le développement des asiles d'aliénés. Malgré une meilleure compréhension clinico-pathologique la stigmatisation perdure a fortiori lorsqu'on séjourne en institution. Il est aussi important de différencier la discrimination individuelle liée à l'attitude directe du stigmatisateur et la discrimination structurelle plus imperceptible comme l'éloignement des lieux de soins ou la pression médiatique négative (11). Les patients sont souvent jugés responsables de leurs troubles, or 25% de la population mondiale est atteint à un moment donné par des troubles psychiatriques selon l'OMS (7). Ce rejet n'est parfois rien d'autre qu'un moyen de conjurer avec une forme de « pensée magique qu'en tenant la folie loin de soi, on s'assure qu'elle ne nous concerne pas » (12).

### QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES DE LA STIGMATISATION EN PSYCHIATRIE ?

Les effets de la stigmatisation sont délétères tant sur les patients que sur leurs familles et les soignants en psychiatrie. Les patients ont tendance à éviter les interactions sociales, à avoir plus d'idées suicidaires (13) et moins accès aux emplois et logements. La banalisation de leur diagnostic [14] est un frein à leur rétablissement et les investigations somatiques sont souvent limitées. Ces patients sont plus rejetés que ceux qui ne s'inscrivent pas dans des soins malgré la nécessité d'en bénéficier. De manière paradoxale, une personne qui souffre d'une maladie psychiatrique mais qui ne rentre pas dans un parcours de soins psychiatriques va échapper à la stigmatisation.

Pour ce qui est de la famille des patients, celle-ci « met en acte la stigmatisation en cachant la maladie par honte » (8). Les soignants sont également pointés du doigt comme en témoigne une étude flamande sur des assistants psychiatres dont 75% ont reçu des commentaires négatifs de leurs collègues somaticiens et 50% ont été critiqués par rapport à l'incapacité des psychiatres (15).

### QUELLES INTERVENTIONS POUR PRÉVENIR LA STIGMATISATION ET SES CONSÉQUENCES ?

Tout d'abord, le fait de prévenir la stigmatisation passe par l'évolution de la perception du grand public grâce à des stratégies individuelles et sociales. Agir sur chacune des étapes du processus de stigmatisation est intéressant : 1) Informer et sensibiliser dans les médias pour éviter d'étiqueter 2) Différencier la personne de la maladie pour ne pas stéréotyper et cela à tout niveau y compris dans la population générale et notamment dans la police pour limiter les interventions traumatisantes sur base de préjugés 3) Insérer dans la communauté pour familiariser (16) 4) Constituer des associations pour sauvegarder les droits des patients psychiatriques comme l'association *Epsykoï* qui déconstruit les a priori avec des témoignages de patients.

Ensuite, pour lutter contre la stigmatisation, la déclaration d'Helsinki propose également différentes pistes (17) :

- 1) Mieux apprécier l'intérêt du bien-être psychique
- 2) Travailler en partenariat avec les familles
- 3) Offrir un système de soins de santé intégré incluant promotion-prévention-traitement-réadaptation-réinsertion
- 4) avoir des soignants qualifiés bénéficiant d'une formation continue puisqu'ils adhèrent tout autant aux stéréotypes
- 5) S'inspirer de l'expérience des malades notamment avec la pair-aidance.

Enfin, le soignant peut veiller à atténuer les signes visibles de la maladie (11) et présenter le diagnostic en protégeant des effets performatifs des mots (18). L'évaluation du degré d'hétéro- et d'auto- stigmatisation (15) est également importante car tout cela amène une baisse d'estime et majore la sévérité des symptômes (19). L'échelle d'ISMI ou *Internalized Stigma of Mental Illness* (19) est intéressante dans ce contexte. Normaliser l'expérience avec des groupes comme les entendeurs de voix permet de passer de la stigmatisation à la stigmaphilie, c'est à dire se réapproprier positivement des caractéristiques étiquetées négativement. En effet, « l'étrangeté de l'expérience ne la rend pas inhumaine » (11).

## RECOMMANDATIONS

L'ensemble de cette réflexion amenée au départ d'une situation clinique met en lumière la problématique qu'est la stigmatisation. La prise en charge de tout patient – à plus forte raison psychiatrique – doit revenir à une observation sans préjugé afin d'offrir des soins de qualité. Il est nécessaire de panser tout en pensant avec une approche bio-psycho-sociale.

## CONCLUSION

L'ensemble de cette réflexion amenée au départ d'une situation clinique met en lumière la problématique qu'est la stigmatisation. La prise en charge de tout patient - à plus forte raison psychiatrique – doit revenir à une observation objective sans préjugés afin d'offrir des soins de qualité. Il est nécessaire de panser tout en pensant avec une approche bio-psycho-sociale.

## RÉFÉRENCES

1. Moniteur Belge, loi du 26/6/1990 sur <http://www.ejustice.jugov.be/eli/loi/1990/06/26/1990009905/justel>, consulté le 16/12/2021.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Elsevier Masson, Washington, 2015, 5e Edition.
3. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium*. American Psychiatric Publishing, Washington, 2010.
4. Romary E, Cazes N, Meyran D. Infarctus thalamique bilatéral paramédian par occlusion de l'artère de Percheron. *Annales Françaises de Médecine d'Urgence*. 2019 ; 9 (6) : 379-381.
5. Feys J-L. Transidentité et délire. *L'information psychiatrique*. 2020 ; 96 (8-9) : 667-674.
6. Benoist J. Logiques de la stigmatisation, éthique de la déstigmatisation. *L'information psychiatrique*. 2007 ; 83 (8) : 649-654.
7. Ahmedani B. Mental Health Stigma: Society, Individuals, and the Profession. *The International Journal of Social Work Values and Ethics*. 2011 ; 8 (2) : 41-416.
8. Bichsel N, Conus P. La stigmatisation: Un problème fréquent aux conséquences multiples. *Revue Médicale Suisse*. 2017 ; 13 (551) : 478-481.
9. Giordana J-Y. *La stigmatisation en psychiatrie et en santé mentale*. Elsevier Masson, Paris, 2010.
10. Absil M. La stigmatisation dans le discours des professionnels. Centre Franco Basaglia, Liège, 2015.
11. Bonsack Ch., Morandini S, Favrod J, Conus P. La stigmatisation de la « folie » : de la fatalité au rétablissement. *Revue Médicale Suisse*. 2013 ; 9 (377) : 588-592.
12. Absil M. Les origines de la stigmatisation. Centre Franco Basaglia, Liège, 2015.
13. Oexle N, Waldmann T, Staiger T, Xu Z, Rüschi N. Mental illness stigma and suicidality: the role of public and individual stigma. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2018 ; 27 (2) : 169-175.
14. Nyblade L, Stockton M, Giger K, Bond V, Ekstrand M, McLean R et al. Stigma in health facilities: why it matters and how we can change it. *BMC Medicine*. 2019 ; 17 (1) : 25.
15. Catthoor K, Hutsebaut J, Schrijvers D, De Hert M, Peuskens J, Sabbe B. Preliminary study of associative stigma among trainee psychiatrists in Flanders, Belgium. *World Journal of Psychiatry*. 2014 ; 4 (3) : 62-68.
16. Eksteen H-C, Becker P, Lippi G. Stigmatization towards the mentally ill: Perception of psychiatrists, pre-clinical and post-clinical rotation medical students. *International Journal of Social Psychiatry*. 2017 ; 63 (8) : 782-791.
17. Roelandt J-L, Caria A. Stigma ! Vaincre les discriminations en santé mentale. *L'information psychiatrique*. 2007 ; 83 (8) : 645-648.
18. Lovell A, Henckes N, Troisoeufs A, Velpy L. Sur quelques mauvais jeux de mots : classifications psychiatriques et stigmatisation. *L'information psychiatrique*. 2011 ; 87 (3) : 175-183.
19. Boyd J, Adler E, Otilingam P, Peters T. Internalized Stigma of Mental Illness (ISMI) scale: a multinational review. *Comprehensive Psychiatry*. 2014 ; 55 (1) : 221-231.
20. Romary E, Cazes N, Meyran D. Infarctus thalamique bilatéral paramédian par occlusion de l'artère de Percheron. *Annales françaises de médecine d'urgence*. 2019 ; 9 (6) : 379-381.

Absence de tout conflit d'intérêts.

## AFFILIATIONS

(\*) Médecin, assistante spécialiste en psychiatrie adulte, Service assuétudes, Clinique La Ramée, Belgique.

(\*\*) Médecin, Psychiatre, Chef de service et maître de stage, Clinique Saint-Jean, Belgique.

## CORRESPONDANCE

DR. MURIEL BOVEN

Clinique La Ramée

Service assuétudes

Avenue de Boetendael 34

B-1180 Uccle - Belgique

muriel.boven@student.uclouvain.be

# Une hernie discale lombaire ventrale, une topographie et présentation atypique

Olivier Raskin, Ludovic Kaminski

## Ventrolateral lumbar disk herniation as an unusual presentation

Acute lumbar pain is a common reason for patients attending primary care practices, with most of it being benign in nature.

One of its most frequent cause is a lumbar disk herniation, which can manifest itself only as a lower back pain, though it is usually associated with sciatica.

We have described herein a case of ventrolateral lumbar disk herniation crushing the psoas muscle origin, with a radiating pain that was not caused by nerve root compression. Nevertheless, like most cases of lumbar disk herniation, the pain improved with the passage of time and completely resolved within a few weeks, without any surgical procedure.

### KEY WORDS

Lumbar disk herniation, cruralgia, radiculopathy, low back pain

Les lombalgies aiguës représentent un motif récurrent de consultation aux urgences et en médecine générale. Elles sont pour la grande majorité bénignes et peuvent être qualifiées de «communes». Parmi toutes les étiologies retrouvées, les hernies discales lombaires font partie des plus fréquentes. Ces dernières peuvent entraîner une lombalgie pure mais la plupart du temps une radiculopathie y est associée. Nous décrivons ici un cas de hernie discale antérieure provoquant un effet de masse sur le muscle psoas et aboutissant à une cruralgie par un mécanisme inhabituel. L'évolution clinique du patient sera comparable à celle de la majorité des autres hernies discales et le patient en guérira sans la nécessité de traitement invasif.

## What is already known about the topic?

Lumbar disk herniation are one of the most current cause of acute lumbar pain. Their evaluation and treatment must be known by the primary care practitioners.

The majority are benign, but it is important to well interrogate and examine the patients to exclude any severity sign.

Usually, the disk herniation and the pain trend to decrease naturally, so the first choice of treatment is medical.

The literature shows a propensity of the higher disks to herniate more laterally compared to the lower one.

The ventrolateral herniation is not frequently reported in the literature.

## Que savons-nous à ce propos ?

Les hernies discales lombaires font parties des causes les plus fréquentes de lombalgies et leur prise en charge en médecine de première ligne doit être connue. Si elles sont bénignes pour la plupart, une anamnèse et un examen clinique attentifs sont nécessaires afin d'exclure des signes d'alarmes (redflags).

Au vu de leur histoire naturelle évoluant dans la majorité des cas vers une régression spontanée des plaintes, le premier choix thérapeutique reste un traitement médical. L'étude topographique des hernies discales lombaires tend à montrer que les hernies lombaires hautes ont tendance à être plus latérales que les hernies lombaires basses, plutôt postéro-médianes.

Les hernies discales ventrales symptomatiques ne sont que peu décrites dans la littérature.

## What does this article bring up for us?

Symptomatic ventrolateral herniation of a lumbar disk are rarely described. This case add a new differential diagnose for acute lumbar and radicular pain. It is also interesting to note the anatomo-clinical correlation between the position of the disk herniation and the pain which is provoked by the musculotendinous compression, not by the nerve root. This kind of lumbar disk herniation seems to spontaneously decrease like the common ones so the medical treatment must be recommended.

## Que nous apporte cet article ?

Le cas clinique décrit ici rapporte une hernie discale lombaire symptomatique adoptant une position ventrale ce qui n'est que peu décrit dans la littérature.

En dehors d'apporter un nouveau diagnostic différentiel aux lombocruralgies, il est intéressant d'un point de vue sémiologique en raison de sa corrélation anatomo-clinique. La douleur n'est pas ici provoquée par une irritation radiculaire mais bien musculo-tendineuse.

Cette hernie semble avoir une évolution naturelle vers la régression spontanée tout comme la majorité des hernies discales.

## INTRODUCTION

Les lombalgies aiguës, en raison de leur prévalence élevée et de l'incapacité qu'elles engendrent, sont un motif fréquent de recours aux soins de première ligne. Lorsqu'elles sont associées à une irradiation radiculaire typique, la cause la plus fréquente se révèle être une hernie discale lombaire entrant en conflit avec une racine nerveuse qui se résoudra spontanément dans la majorité des cas (environ 80 %) et ne nécessitera pas toujours d'examen complémentaire.

Nous décrivons ici un cas de lombo-cruralgie atypique provenant d'une hernie discale antérieure entrant en conflit, non pas avec une racine nerveuse, mais bien avec les structures musculaires adjacentes.

## CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient âgé de 43 ans initialement adressé au service des urgences par son médecin traitant pour l'apparition brutale de lombalgies avec irradiation au niveau proximal de la cuisse droite (cruralgie proximale).

La douleur est apparue 5 jours plus tôt de manière progressive après le port de charges lourdes sans évidence de mouvement traumatique précis. Un traitement conservateur bien conduit combinant le repos, la prise d'anti-inflammatoires et d'antalgiques de palier 1 et 2 n'a pas amélioré la situation.

Dans les antécédents significatifs nous retenons des lombalgies aiguës répétées et une cure de hernie discale L5-S1 sans arthrodèse. Le patient est sportif et ne présente pas de surpoids.

L'examen clinique ne montre pas de boiterie, on ne note pas de déformation du membre ni d'attitude scoliotique. Le *testing* neurologique est rassurant sur le plan sensitivo-moteur. On ne relève pas de signe de Lasègue ou de signe de Léri. La palpation des épineuses postérieures et des masses musculaires paralombaires est indolore.

Seule la palpation du grand trochanter droit ainsi que l'étirement des muscles adducteurs de la cuisse provoquent une gêne.

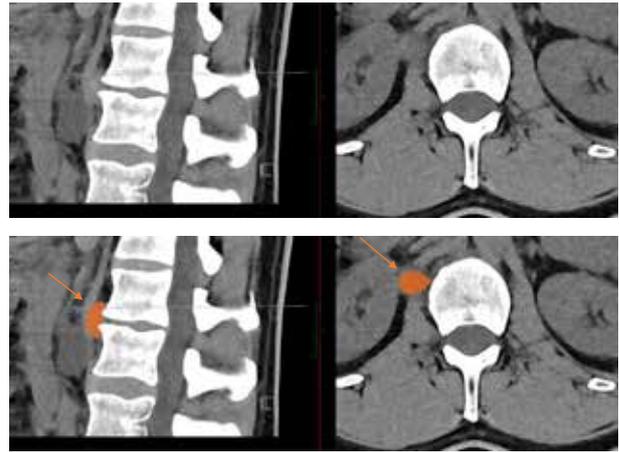
Devant l'hyperalgie du patient et l'antécédent de hernie discale lombaire, un bilan iconographique est réalisé en externe.

L'examen tomodensitométrique de la colonne lombaire met en évidence une hernie discale ventro-latérale et ascendante droite en provenance du disque L1-L2 avec effet de masse sur le pilier diaphragmatique et la racine du muscle psoas (Figure 1).

L'examen est complété par une résonance magnétique (IRM) confirmant une expulsion du nucleus pulposus au versant latéral droit de l'espace L1-L2 qui refoule la partie proximale du psoas droit (Figure 2).

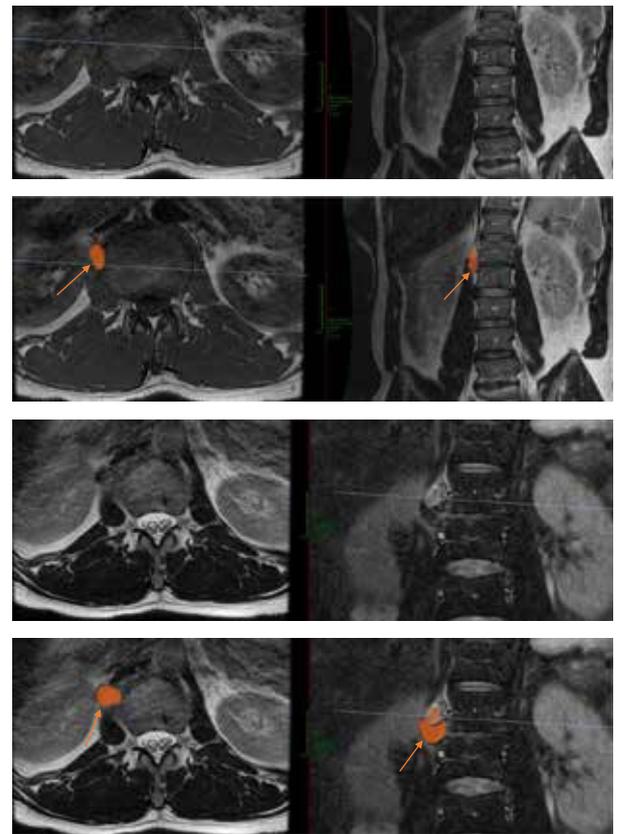
Lors de son suivi en consultation en chirurgie du rachis, devant la bonne gestion de la douleur par un traitement médicamenteux et un examen clinique stable, nous retenons le choix d'un traitement conservateur.

FIGURE 1.



Examen tomodensitométrique montrant la position ventro-latérale de la hernie discale (en orange) avec effet de masse sur l'origine du psoas et le pilier diaphragmatique.

FIGURE 2.

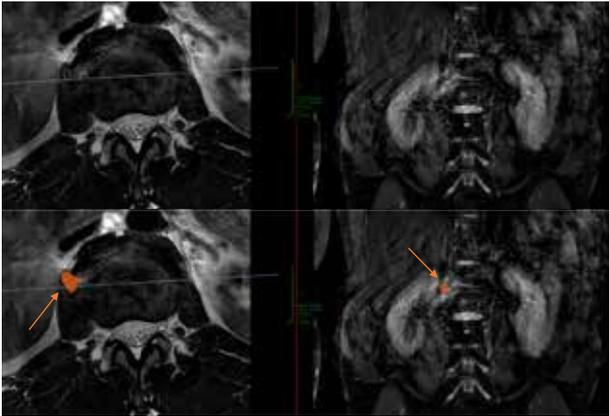


IRM en coupe axiale à gauche (pondération T1 en haut, T2 en bas) et coronale à droite (pondération T2) confirmant la hernie discale de topographie antéro-latérale droite et sa composante très hydratée et inflammatoire.

Après 1 mois, l'évolution est tout à fait favorable avec une douleur en nette diminution qui n'est retrouvée qu'à l'étirement du muscle psoas. Le patient est autorisé à reprendre le sport de manière progressive après 2 mois, date à laquelle il est presque asymptomatique et ne prend plus d'antalgiques.

Un contrôle iconographique par IRM est organisé à 4 mois de l'épisode et ne montre pas d'évolution significative de l'imagerie hormis un pincement discal plus marqué en L1-L2 (Figure 3).

**FIGURE 3.**



*IRM de contrôle à 4 mois pondérée en T2 montrant une régression du caractère hydraté de la hernie et une majoration du pincement discal sans autre modification significative.*

## DISCUSSION

Les lombalgies et maux de dos sont des motifs de consultation extrêmement fréquents dans les soins de première ligne ainsi qu'au sein des départements d'urgences ou des consultations spécialisées. On estime leur prévalence à 12 % (près de 40 % de prévalence sur 1 an) dans la population et leur impact sur la qualité de vie et l'économie est majeur (1, 2).

En raison du nombre important d'étiologies possibles (Tableau 1) (3,4), faire la distinction entre des lombalgies bénignes ou des causes plus graves nécessitant une prise en charge rapide est difficile lors d'une première consultation et entraîne un recours de plus en plus important aux examens d'imagerie médicale.

Bien que la prévalence d'étiologies urgentes soit limitée (3-6), il est couramment admis que la recherche systématique de *red flags* doit servir de base au clinicien pour prendre la décision d'investiguer ou non une lombalgie aiguë.

Il est toutefois nécessaire de garder à l'esprit qu'en raison de leur sensibilité et spécificité faible prise de manière isolée, c'est leur combinaison et le contexte clinique qui doit alerter le praticien (5,7).

En l'absence de facteur de risque, il n'est actuellement pas recommandé de pratiquer d'examen complémentaire pour une lombalgie isolée (3, 5, 7).

La hernie discale lombaire (HDL) fait partie des causes courantes de lombalgies associées ou non à une irradiation radiculaire (8).

En considérant qu'environ 80-90 % des hernies discales répondront à un traitement conservateur (8) et que l'examen clinique n'a qu'une faible valeur diagnostique (9, 10), le rôle principal du clinicien est de déterminer si la clinique justifie un traitement spécifique et donc un examen complémentaire en imagerie médicale.

Pour se faire, outre l'examen clinique neurologique et la recherche de signe de gravité tels que des déficits neuromusculaires qui justifieraient une prise en charge urgente, des facteurs prédictifs de réponse au traitement peuvent être évalués tels que l'intensité de la douleur, la durée des symptômes, le niveau métamérique atteint ou encore les facteurs psycho-sociaux associés (11, 12).

L'examen complémentaire de choix pour la mise au point d'une HDL est l'IRM (3, 8) : de fait, en plus d'être non invasive et non irradiante, elle offre une meilleure définition des rapports anatomiques de la hernie et de son caractère compressif ou non par rapport au CT-scan. L'IRM permettra d'identifier le niveau atteint et fera la différence entre « bombement discal », protrusion, hernie vraie ou séquestre (13).

Il faut toutefois garder à l'esprit qu'un nombre important de patients asymptomatiques présentent des images d'HDL et que des patients souffrant de lombalgie avec irradiation radiculaire n'ont pas toujours d'HDL à l'IRM. La concordance radio-clinique est donc primordiale avant d'envisager un traitement invasif (14).

Le traitement conservateur propose une médication à base d'antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens associée à de la kinésithérapie. La place des infiltrations par corticostéroïdes et sa valeur ajoutée au traitement est encore controversée (5, 7, 8, 15).

En dehors des cas de compressions neurologiques nécessitant une chirurgie urgente, les discectomies ou microdiscectomies chirurgicales sont à réserver à des cas bien choisis.

En effet, les patients chez qui l'IRM concorde avec la clinique et chez qui les douleurs sont présentes depuis au moins 6 semaines montrent une amélioration significative avec chirurgie par rapport au traitement conservateur (16). Par ailleurs, d'autres facteurs anamnestiques comme la durée des symptômes ou des facteurs psycho-sociaux ont montré une valeur prédictive significative sur la réponse au traitement et doivent être pris en compte avant de choisir la stratégie thérapeutique (11, 12). Les HDL hautes ont également tendance à être de moins bon pronostic (17).

**TABEAU 1. Diagnostic différentiel de lombalgie**

<b>Lombalgie ou douleur mécanique des membres inférieurs (97%)</b>	<b>Lésion spinale non mécanique (1%)</b>	<b>Maladie viscérale (2%)</b>
Lombalgie musculaire (70%) Discarthrose, arthrose facettaire (10%) Hernie discale (4%) Sténose canalaire (4%) Fracture-tassement ostéoporotique (4%) Spondylolisthésis (2%) Fracture post-traumatique (<1%) Maladie congénitale (<1%) Cyphose Scoliose Vertèbre transitionnelle Spondylolyse Discopathie Instabilité vertébrale	Néoplasie (0,7%) Myélome multiple Carcinome métastatique Lymphome et leucémie Tumeur spinale Tumeur rétropéritonéale Tumeur vertébrale primaire Infection (0,01%) Ostéomyélite Discite septique Abscess paraspinale Abscess épidual Zona Arthrite inflammatoire (souvent associée au HLA-B27) (0,3%) Spondylarthrite ankylosante Spondarthrite psoriasique Syndrome de Reiter Maladie inflammatoire intestinale Maladie de Scheuermann Maladie de Paget	Maladie pelvienne Prostatite Endométriose Maladie pelvienne inflammatoire chronique Néphropathie Lithiases Pyélonéphrite Abscess péri-rénal Anévrysme de l'aorte Maladie gastro-intestinale Pancréatite Cholécystite Ulcère perforé

Traduction française du Tableau 1. Diagnostic différentiel des lombalgies. Source : Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344:363-70. [PMID: 11172169]

Le cas décrit plus haut montre une variante rare de hernie discale qui, au lieu de se produire dans la direction postérieure habituelle, se projette au niveau antérolatéral du corps vertébral. De fait, si les observations cliniques tendent à décrire un nombre plus important d'hernies latérales au niveau lombaire supérieur comparativement aux hernies L4-L5 et L5-S1 qui sont le plus souvent postéro-médianes (18), les hernies ventrales sont peu décrites dans la littérature. Notre recherche dans les bases de données médicales n'a mis en évidence qu'un seul cas similaire (19). La topographie particulière de cette hernie a la particularité d'offrir une clinique atypique. Celle-ci regroupe une lombalgie classique, pouvant être en lien avec l'innervation de l'annulus discal, et une cruralgie, qui n'est pas dépendante de la compression neurologique ici, mais bien de l'irritation musculaire engendrée. Les examens neurodynamiques tels que le signe de Lasègue se révèlent donc tout à fait négatifs alors que les manœuvres d'étirement musculaire et la mise en tension du muscle psoas réveillent la douleur.

Par ailleurs, au vu de la bonne réponse au traitement médicamenteux, le choix d'un traitement conservateur a été retenu et les consultations de suivi montrent une évolution en adéquation avec l'histoire naturelle de la plupart des hernies discales qui involuent de manière spontanée.

## CONCLUSION

Les lombalgies aiguës sont une cause fréquente de consultation aux urgences ou en médecine de première ligne. Lorsqu'elles sont isolées, elles sont souvent bénignes et ne nécessitent pas d'investigation, l'anamnèse et l'examen clinique doivent cependant toujours rechercher des signes de gravité.

Lorsqu'elles sont dues à une hernie discale, celles-ci peuvent avoir une topographie variable et être associées ou non à une radiculalgie. Leur prise en charge reste conservatrice dans la grande majorité des cas. Les hernies ventrales telles que décrites ici semblent y répondre de manière similaire bien que peu de cas soient rapportés dans la littérature.

## RÉFÉRENCES

1. Hoy D, Bain C, Williams G, *et al.* A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2028-37.
2. Manchikanti L, Singh V, Datta S, *et al.* Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician.* 2009;12:E35-70.
3. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic Evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med.* 2002;137:586-97.
4. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344:363-70.
5. Chou R, Qaseem A, Snow V, *et al.* Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147:478-491.
6. Galliker G, Scherer DE, Trippolini MA, *et al.* Low back pain in the emergency department: prevalence of serious spinal pathologies and diagnostic accuracy of red flags. *Am J Med.* 2020;133:60-72.e14.
7. Jonckheer P, Desomer A, Depreitere B, *et al.* Low back pain and radicular pain: development of a clinical pathway. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2017. KCE Reports. 295. D/2017/10.273/87
8. Gregory DS, Seto CK, Wortley GC, Shugart CM. Acute lumbar disk pain: navigating evaluation and treatment choices. *Am Fam Physician.* 2008;78:835-42.
9. Al Nezari NH, Schneiders AG, Hendrick PA. Neurological examination of the peripheral nervous system to diagnose lumbar spinal disc herniation with suspected radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2013;13:657-74.
10. Tawa N, Rhoda A, Diener I. Accuracy of clinical neurological examination in diagnosing lumbo-sacral radiculopathy: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18:93.
11. Kerr D, Zhao W, Lurie JD. What Are long-term predictors of outcomes for lumbar disc herniation? a randomized and observational study. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473:1920-30.
12. Pearson A, Lurie J, Tosteson T, *et al.* Who should have surgery for an intervertebral disc herniation?: Comparative effectiveness evidence from the spine patient outcomes research trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37:140-9.
13. Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, *et al.* Lumbar disc nomenclature: version 2.0. *Spine J.* 2014;14:2525-45.
14. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, *et al.* Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med.* 1994;331:69-73.
15. Radcliff K, Hilibrand A, Lurie JD, *et al.* The impact of epidural steroid injections on the outcomes of patients treated for lumbar disc herniation: a subgroup analysis of the sport trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1353-8.
16. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, *et al.* Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation: 10 year results from the maine lumbar spine study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30:927-35.
17. Lurie J, Fauceit S, Hanscom B, *et al.* Lumbar discectomy outcomes vary by herniation level in the spine patient outcomes research trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:1811-9.
18. Tamir E, Anekshtein Y, Melamed E, *et al.* Clinical presentation and anatomic position of l3-l4 disc herniation: a prospective and comparative study. *J Spinal Disord Tech.* 2004;17:467-9.
19. Pavlović T, Štefančić K, Rožanković M, *et al.* Ventrolateral disc herniation causes psoas muscle compression: A case report. *Radiol Case Rep.* 2020;15:136-40.

---

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Chirurgie orthopédique, UCLouvain, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

DR. OLIVIER RASKIN  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Chirurgie orthopédique  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles



# NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION  
DE CONTENUS SCIENTIFIQUES

## MEDICAL EDITING

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

## MEDICAL WRITING

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

## MEDICAL TRANSLATION

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

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE : [INFO@CREMERCONSULTING.COM](mailto:INFO@CREMERCONSULTING.COM)



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](http://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](mailto: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](http://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](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

**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

**LIPERTANCE®**  
atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine



## **SILDENAFIL AB**

25 mg, 50 mg et 100 mg comprimés pelliculés et  
100 mg comprimés à croquer

## **TADALAFIL AB**

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

## **RANOMAX**

400 microgrammes gélules à libération prolongée

## **SILODOSIN AB**

4 mg et 8 mg gélules

## **DUTASTERIDE AB**

0,5 mg capsules molles

## **DUTASTERIDE/ TAMSULOSINE HCL AB**

0,5 mg / 0,4 mg gélules

## **SOLIFENACINE AB**

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés