

JUIN-JUILLET-AOÛT 2021

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



Louvain médical

Anticorps antinucléaires

Kétamine en salle d'urgence

Urticaire au froid

Montres connectées et fibrillation auriculaire

Doctorats Honoris Causa 2021

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

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

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

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

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

Lorsque vos patients diabétiques ont besoin d'une insuline basale

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

Tresiba® une fois par jour¹ :

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



changing diabetes®

novo nordisk®

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

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

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

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

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

► Louvain Medical asbl,

avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles

Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80

isabelle.istasse@uclouvain.be

ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil

d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Sergey Nivens - stock.adobe.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

JUIN-JUILLET-AOÛT 2021

RHUMATOLOGIE

Les auto-anticorps antinucléaires : simplifions ce casse-tête !

Farah Tamirou, Frédéric A. Houssiau 291

URGENCES

La kétamine en médecine d'urgence : une molécule ancienne... qui a de l'avenir !

Vanessa Bellemans, Caroline Declerfayt, Jean-Marie Jacques 299

CAS CLINIQUES

Urticaire au froid

Nathalie Bilem, Marie-Noelle Vogeleer, Julien Mergen, Samuel Balbeur 308

Dermatomyosite à anticorps anti-SAE 1/2 dans le décours d'un traitement par adalimumab : à propos d'un cas

Léa Frisson, Cédric Mahiat, Pauline Richez, Liliane Marot, Henri Colin, Philippe D'Abadie, Julie Lelotte, Jean Cyr Yombi, Halil Yildiz 313

Cause inhabituelle de douleurs lombaires chez une adolescente en bonne santé.

Lara Lunelli, Camelia Rossi, Nathalie Demeulenaere, Marc Léon, Xavier Collard... 319

DOCTORATS HONORIS CAUSA 2021

Doctorats Honoris Causa 2021 de la Faculté de Médecine et de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC/UCLouvain)

..... 324

RÉSUMÉS DES WEBINAIRES 2021

Fibrillation Auriculaire : les montres connectées pour la détecter, les guidelines pour la traiter

Christophe Scavée 330

Anticoagulants oraux directs : bien les utiliser chez les patients complexes en fibrillation auriculaire

Cédric Hermans 335

AMA CONTACTS 118

337

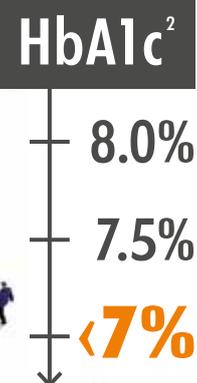


Jusqu'à **2cp**
au petit-déjeuner¹

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 1) : 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 tel(s) comprimé(s), sans l(e) 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 séabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de UNI DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée: Un comprimé de UNI 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 sulfonyluréé 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 (coronopathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter 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 sulfamidés, - 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 la 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 : danazole; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). Risque de dysglycémie : précautions d'emploi : fluorquinolones. 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 sulfamidés 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 sulfamidés 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, diarrhées, 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 cutanéomuqueuses : 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 hématologiques : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, 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 sulfamidés hypoglycémiantes, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vasculite 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 SUSPECTES :** 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 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 sulfonyluréé 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. **PRESENTATIONS* :** 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. **NUMÉRO(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 : 22/02/2021.



Les auto-anticorps antinucléaires : simplifions ce casse-tête !

Farah Tamirou, Frédéric A. Houssiau

Louvain Med 2021 juin-juillet-août; 140 (06): 291-298

Les auto-anticorps antinucléaires (AAN) sont fréquemment recherchés mais leur interprétation n'est pas toujours aisée, en particulier lorsqu'ils sont demandés face à un tableau clinique atypique ; leur détection relève alors souvent d'une découverte fortuite. L'objectif de cet article est de revoir la place du dosage des AAN en clinique et leur signification en fonction du contexte du patient.

La kétamine en médecine d'urgence : une molécule ancienne... qui a de l'avenir !

Vanessa Bellemans, Caroline Declerfayt, Jean-Marie Jacques

Louvain Med 2021 juin-juillet-août; 140 (06): 299-307

La kétamine est une drogue ancienne (premières utilisations dans les années 60 en anesthésie) mais très particulière : elle est hypnotique, amnésiante, bronchodilatatrice, antidépressive et analgésique, le tout avec un profil d'utilisation sûr. Elle préserve les réflexes de protection des voies aériennes ainsi que la fonction respiratoire, assure une stabilité hémodynamique et a une activité sympathique majorée. Ces propriétés en font une molécule idéale pour la gestion des patients en état critique. En salle d'urgence, elle a déjà une place pour l'aide à l'intubation, la sédation et l'antalgie. Récemment, ses indications se sont étendues à la psychiatrie ainsi qu'à la neurologie.

Urticaire au froid

Nathalie Bilem, Marie-Noelle Vogeleeur, Julien Mergen, Samuel Balbeur

Louvain Med 2021 juin-juillet-août; 140 (06): 308-312

L'urticaire au froid acquis est une forme d'urticaire physique induit par le contact avec un environnement froid (eau, air), mais aussi avec un objet, un aliment ou une boisson froide. L'intensité de la réaction peut être très variable, allant d'une/de plusieurs plaques d'urticaire superficielles localisées/diffuses jusqu'à un choc anaphylactique. En cas d'anaphylaxie sévère, ce sont surtout les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire qui sont impliqués et ces cas surviennent majoritairement lors d'activités aquatiques en eau froide. Le diagnostic est avant tout basé sur l'histoire clinique et sur la réalisation du test au glaçon. La prise en charge se base sur la prise d'un antihistaminique et l'emploi d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline en cas de réaction anaphylactique. Une éducation aux facteurs de risque doit être également effectuée, en mettant en garde contre l'immersion dans des eaux inférieures à 25°C et l'ingestion d'aliments très froids. Le diagnostic différentiel se fait entre les différentes formes d'urticaires chroniques physiques.

Dermatomyosite à anticorps anti-SAE 1/2 dans le décours d'un traitement par adalimumab : à propos d'un cas

Léa Frisson, Cédric Mahiat, Pauline Richez, Liliane Marot, Henri Colin, Philippe D'Abadie, Julie Lelotte, Jean Cyr Yombi, Halil Yildiz

Louvain Med 2021 juin-juillet-août; 140 (06): 313-318

La DM est une maladie inflammatoire auto-immune touchant la peau et les muscles, dont l'étiologie reste souvent inconnue. Les DM induites par des agents biologiques comme les inhibiteurs *du tumor necrosis factor alpha* sont rares, décrites principalement chez des patients souffrant d'affections auto-immunes ou de néoplasies sous-jacentes. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 57 ans, développant une DM à anticorps anti-SAE 1/2 suite à un traitement par adalimumab instauré dans le cadre d'une maladie de Verneuil réfractaire. Notre patiente présentait des lésions cutanées typiques (rash héliotrope, papules de Gottron), des arthralgies, des gonflements articulaires, une faiblesse musculaire proximale et une dysphagie. La biologie montrait un faible syndrome inflammatoire, une hypergammaglobulinémie polyclonale, une hypoalbuminémie, des LDH élevés, des CK, GOT et GPT normales. Les anticorps spécifiques des myosites reviennent positifs pour les anticorps anti-SAE 1/2. L'EMG et la biopsie musculaire montrent une myopathie inflammatoire. Une corticothérapie systémique a été démarrée, avec une amélioration des douleurs articulaires et de la force musculaire après 7 jours. Une récurrence clinique de la pathologie survient lors de la dégression de la corticothérapie, nécessitant l'instauration d'un traitement par azathioprine avec une bonne réponse clinique et biologique.

Cause inhabituelle de douleurs lombaires chez une adolescente en bonne santé

Lara Lunelli, Camelia Rossi, Nathalie Demeulenaere, Marc Léon, Xavier Collard

Louvain Med 2021 juin-juillet-août; 140 (06): 319-323

La spondylodiscite infectieuse est une affection rare chez l'enfant et son origine est généralement hémotogène. Sa présentation clinique est dans ce cas aspécifique mais le symptôme habituel reste la lombalgie sévère. L'agent causal n'est pas toujours retrouvé et sa mise en évidence se fait d'habitude par les hémocultures. Les germes les plus souvent incriminés sont le *Staphylococcus aureus*, le *Streptococcus* α -hémolytique, le *Streptococcus pneumoniae* et les bacilles gram négatif. La mise en évidence d'un *Streptococcus pyogène*, aussi appelé du Groupe A, est anecdotique.

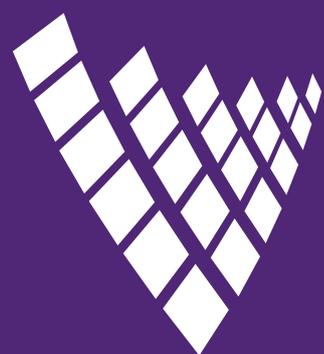
Doctorats Honoris Causa 2021 de la Faculté de Médecine et de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC/UCLouvain)

Louvain Med 2021 juin-juillet-août; 140 (06): 324-329

Le 19 mai dernier, le Secteur des Sciences de la Santé de l'UCLouvain a remis sa plus haute distinction à 3 personnalités du monde médical pour leur contribution majeure, le Professeur Bruno Crestani (Université de Paris et Hôpital Bichat, France), le Professeur Amit Nathwani (University College London et Royal Free Hospital, UK) et le Professeur Marc Pfeffer (Harvard University et Brigham et Women's Hospital, USA).

À l'occasion de cette cérémonie virtuelle, les contributions de ces chercheurs de renom dans la compréhension de la pathophysiologie de la fibrose pulmonaire, le développement de la thérapie génique en vue du traitement de l'hémophilie et le rôle de l'inhibition de l'enzyme de conversion dans l'infarctus du myocarde ont été présentées et mises à l'honneur.

C'est un résumé de ces accomplissements scientifiques par des médecins d'exception que partagent avec vous les parrains et marraines issus des services de pneumologie et d'hématologie et du département cardiovasculaire des Cliniques universitaires Saint-Luc.



Xarelto[®]

rivaroxaban



The



Xarelto[®]

rivaroxaban team

says thank you to all
health professionals!



Science for a **better life**

Les auto-anticorps antinucléaires : simplifions ce casse-tête !

Farah Tamirou, Frédéric A. Houssiau

Antinuclear autoantibodies: Let's simplify these complex issues!

While antinuclear autoantibodies (ANA) are commonly searched for, their interpretation is not always easy, especially when requested in front of an atypical clinical picture. Quite often, ANA detection is in fact a chance discovery. This article aimed to review the place of ANA dosage in the clinic, as well as ANAs meaning depending on the patient's context.

KEY WORDS

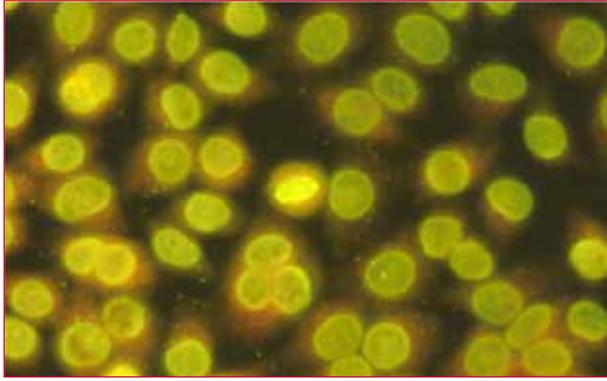
Antinuclear antibodies, connective tissue diseases

Les auto-anticorps antinucléaires (AAN) sont fréquemment recherchés mais leur interprétation n'est pas toujours aisée, en particulier lorsqu'ils sont demandés face à un tableau clinique atypique ; leur détection relève alors souvent d'une découverte fortuite. L'objectif de cet article est de revoir la place du dosage des AAN en clinique et leur signification en fonction du contexte du patient.

SIGNIFICATION CLINIQUE DE LA DÉTECTION DES AAN

Les AAN sont des immunoglobulines dirigées contre des composants autologues du noyau et du cytoplasme (1). L'*American College of Rheumatology* (ACR) recommande, comme test de détection des AAN, une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2 (lignée cellulaire épithéliale humaine obtenue à partir d'un carcinome laryngé) (2). En pratique, des cellules HEp2 (à différents stades du cycle cellulaire) sont fixées sur une lame de microscope et exposées au sérum du patient plus au moins dilué. Si des AAN sont présents dans le sérum, ils se fixeront sur les antigènes correspondants du noyau et/ou du cytoplasme. Pour les révéler, on incube les lames, après les avoir lavées pour éliminer les anticorps qui ne se sont pas fixés sur les cellules, avec un anticorps polyclonal marqué à la fluorescéine dirigé contre les immunoglobulines humaines (3, 4). Le résultat se lit au microscope à fluorescence. Si des AAN sont présents, les cellules HEp2 (noyau et/ou cytoplasme) sont colorées en vert car la seconde couche (anticorps fluorescents) a reconnu les auto-anticorps sériques (AAN) fixés sur les cellules HEp-2 (Figure 1). Les images observées (*pattern* de fluorescence ; 35 *patterns* ont été décrits) peuvent donner des indications sur la nature des auto-anticorps car certaines sont assez spécifiques, reconnaissant un antigène particulier (par ex. centromère). Les images les plus courantes sont homogènes, finement mouchetées, grossièrement mouchetées, nucléolaires, cytoplasmiques et centromériques (1). Le titre (*i. e.* la concentration) est déterminé par la dernière dilution du sérum (en général de deux en deux) qui permet encore d'observer la fluorescence. Bien que chaque laboratoire doive établir son propre seuil, il est recommandé d'effectuer le test de dépistage en démarrant avec une dilution $\geq 1/160$ (5).

FIGURE 1. Recherche d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2



La sensibilité du test est excellente pour le lupus érythémateux disséminé (LED) (95%) et le syndrome de Sjögren (80%), un peu moins élevée dans la sclérose systémique (50%) et les myopathies inflammatoires idiopathiques (myosites) (40%) (6).

La limite de l'IFI est son manque de spécificité, avec une faible valeur prédictive positive. Dans la population générale, des AAN sont détectés chez 25-30% des individus selon les études, presque toujours en titres faibles, bien que 5% puissent présenter des titres >1/160 (2, 7). Ainsi, dans une population normale, des AAN sont retrouvés chez 31% des individus à 1/40, 13% à 1/80, 5% à 1/160 et 3% à 1/320 (5). Le test est plus fréquemment positif chez les personnes de plus de 65 ans (principalement chez les femmes) et chez les patients souffrant d'infections chroniques, de maladies hépatiques ou encore de néoplasies (1, 8). Chez la plupart des individus en bonne santé dont le sérum contient des AAN, la ou les cible(s) antigénique(s) reconnue(s) par les anticorps ne peut (peuvent) pas être identifiée(s) avec les tests standards utilisés (anti-ADN, anti-ENA, cf. *infra*). Il convient donc de banaliser la présence d'AAN quand les titres sont faibles, en l'absence de contexte clinique objectif suggestif de rhumatisme systémique et en l'absence de spécificité antigénique démontrée.

Dans ce contexte, la détection des anticorps anti-DFS70 (*Dense Fine Speckled 70*) est intéressante car elle permet, le plus souvent, de banaliser la présence d'AAN chez des patients par ailleurs en bonne santé. En IFI, ils se détectent par une image finement granulaire et irrégulièrement distribuée dans les noyaux en interphase et dans la chromatine de la métaphase (9). L'antigène, également appelé LEDGF (*lens epithelium-derived growth factor*), est un co-activateur de transcription capable d'induire certains gènes protecteurs contre le stress et l'inflammation (10). La prévalence des anticorps anti-DFS70 se situe entre 0,8 à 16,6% dans la population normale (11, 12, 13). La suspicion d'anti-DFS70, suggérée par l'image typique en IFI, se confirme par des méthodes CLIA ou ELISA destinées à les identifier spécifiquement (14). Les anticorps anti-DFS70 ont d'abord été décrits chez

les patients atteints de cystite interstitielle, dans des maladies inflammatoires chroniques et dans les néoplasies mais, surtout, chez des personnes en bonne santé (15). Il a même été rapporté dans une étude qu'aucun des sujets porteurs d'anti-DFS70 n'a présenté de symptôme(s) évocateur(s) d'une maladie rhumatismale auto-immune après un suivi clinique de 4 ans (16) ! Certaines études suggèrent donc qu'une réactivité anti-DFS70 isolée pourrait être considérée comme un biomarqueur excluant une maladie rhumatismale auto-immune chez des individus sains dont le sérum contient des AAN (17). Autrement dit, la découverte d'anti-DFS70 est essentiellement rassurante ; elle permet de banaliser la découverte, souvent fortuite dans ces cas, d'AAN.

QUAND ET COMMENT RECHERCHER LES AAN ?

Il convient de rechercher les AAN, en particulier chez les sujets jeunes, en présence d'un tableau clinique (nécessairement objectif) suggestif de rhumatisme systémique tel qu'un rash cutané, une (poly)sérosite, une atteinte neurologique (myélite transverse, accident vasculaire cérébral, etc.), une atteinte interstitielle pulmonaire, une (des) cytopénie(s), un phénomène de Raynaud récent et lésionnel (cf. capillaroscopie pathologique ou mégacapillaires cuticulaires visibles à l'œil nu), une faiblesse musculaire proximale, une nécrose digitale ou, bien entendu, une atteinte rénale, en particulier glomérulaire. Quelques-unes de ces manifestations cliniques sont illustrées dans la Figure 2.

FIGURE 2. Exemples de situations cliniques qui justifient la recherche d'AAN



Face à ces manifestations cliniques, il convient d'abord de tester les AAN en IFI. S'ils sont négatifs, à moins d'une suspicion clinique extrêmement forte, on peut s'arrêter là. S'ils sont positifs, il convient de rechercher leur spécificité antigénique en demandant un dosage des anticorps anti-ADN natif dans le cadre d'une suspicion de LED (*cf. infra*) et des anticorps anti-ENA (ENA ; *anti-extractable nuclear antigen*) quand un LED ou une autre connectivité est soupçonnée. La recherche des anticorps anti-ENA s'effectue par ELISA. On réalise d'abord un anti-ENA *screen* qui teste simultanément la présence de sept auto-anticorps différents : anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-Scl70 et anti-centromère (CENP-B). Si l'ELISA *screen* est positif, un sous-typage spécifique des sept auto-anticorps est réalisé pour identifier leur réactivité spécifique.

En cas de suspicion de myosite, un *dot* myosite sera demandé. Le *dot* est une technique immunologique de détection d'anticorps où l'antigène est fixé sur une membrane, elle-même incubée avec le sérum du patient. Si des anticorps se fixent sur l'antigène (*in casu* une protéine nucléaire ou cytoplasmique), on peut révéler leur présence par une incubation avec un anticorps anti-immunoglobulines humaines couplé à une activité enzymatique qui permet sa révélation. Le *dot* myosite utilisé aux Cliniques Universitaires Saint-Luc teste la présence d'anti-Jo1, d'anti-PL7, d'anti-PL12, d'anti-EJ, d'anti-SRP, d'anti-Mi2, d'anti-MDA5, d'anti-Ro52, d'anti-SAE1/SAE2 et d'anti-NXP2. En cas de suspicion de sclérose systémique, un *dot* sclérodermie sera réalisé. Celui utilisé aux Cliniques Universitaires Saint-Luc inclut classiquement les anti-Scl70, anti-CENP-A, anti-CENP-B, anti-PM-Scl-100, anti-PM-Scl-75, anti-Ku, anti-RNA polymérase III, anti-U1RNP, anti-Th/To et anti-fibrillarine.

LES ANTICORPS ASSOCIÉS AU LED

Le LED est caractérisé par une grande hétérogénéité tant dans sa présentation clinique que dans son pronostic. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et sérologiques. Un titre d'ANA détecté par IIF sur cellules HEp2 >1/160 est observé chez tous les patients atteints de LED actif [entre 94 et 100% (18-20)]. Par conséquent, leur absence (titre inférieur à 1/160) rend le diagnostic de LED actif extrêmement improbable (21). Il n'est pas indiqué de contrôler régulièrement les AAN dans le suivi du LED car ils restent positifs quel que soit le niveau d'activité de la maladie. En cas de positivité des AAN et de suspicion clinique

de LED, il convient de rechercher les anti-ENA et les anti-ADN double brin. Les méthodes utilisées pour la détection de ces anticorps sont nombreuses, ce qui explique la variabilité observée en termes de sensibilité et, surtout, de spécificité. Globalement, les méthodes ELISA sont très sensibles pour détecter les anti-ADN double-brin mais elles manquent de spécificité pour le diagnostic du LED, contrairement au test d'IFI sur *Crithidia luciliae* (qui n'est quasi plus utilisé) ou le radioimmunoessai de Farr (qui n'est quasi plus utilisé). Ce dernier est particulièrement utile car il détecte les anticorps de forte affinité, qui sont précisément les anticorps pathogènes (22). Dans le LED, les taux sériques d'anticorps anti-ADN sont généralement corrélés à l'activité de la maladie (23), en particulier à une atteinte rénale glomérulaire (24). Il convient donc de rechercher les anti-ADN en cas de suspicion clinique de LED en présence d'un AAN >1/160 et de répéter régulièrement les dosages, en utilisant idéalement le même test dans le même laboratoire. Les autres auto-anticorps (anti-ENA) ne doivent pas être demandés de façon itérative car ils varient peu dans le temps. Les anti-ENA sont des marqueurs diagnostiques mais pas des marqueurs d'évolution. Les principaux AAN associés au LED sont repris dans le Tableau 1. Sont également mentionnés dans ce tableau d'autres auto-anticorps qui sont assez fréquemment observés dans le LED mais moins souvent recherchés car moins utiles en pratique clinique. Il s'agit des anti-nucléosomes, anti-histones, anti-C1q et anti-ribosome P.

LES ANTICORPS ASSOCIÉS AU SYNDROME DE SJÖGREN

Le syndrome de Sjögren peut être primaire ou secondaire à une autre affection. Cette exocrinopathie auto-immune affecte essentiellement les femmes. Le dénominateur commun est un syndrome sec oculaire et buccal (mais aussi respiratoire et génital) objectif, dans un contexte sérologique approprié. Les auto-anticorps retrouvés dans le syndrome de Sjögren sont résumés dans le Tableau 2. Même si la détection d'AAN n'est théoriquement pas formellement requise pour poser le diagnostic de syndrome de Sjögren primaire (33), nous estimons que des titres élevés d'AAN, de spécificité anti-Ro/SSA et/ou anti-La/SSB, doivent être détectés dans le sérum de ces patients avant de poser ce diagnostic, sous peine de diagnostics erronés chez des patients souffrant d'autres causes, beaucoup plus fréquentes, de sécheresse buccale (dépression, âge, prise de médicaments, etc.).

TABEAU 1. Les autoanticorps associés au LED

Autoanticorps	Prévalence	Sensibilité	Spécificité	Caractéristiques cliniques
Anti-Scl70	30-42% (36)	43% (37)	90% (37)	Forme cutanée diffuse Fibrose pulmonaire
Anti-centromère	28-37% (36)	44% (37)	93% (37)	Forme cutanée limitée Hypertension artérielle pulmonaire
Anti-ARN polymérase III	4-19% (38)	38% (37)	94% (37)	Forme cutanée diffuse Crise rénale sclérodermique Peut-être paranéoplasique (! sein)
Anti-U1-RNP	5% (38)	-	-	Forme cutanée limitée Hypertension artérielle pulmonaire Chevauchement possible avec le LED ou connectivite mixte
Anti-U3-RNP = Anti-fibrillarine	1-8% (Jusqu'à 19% dans la population afro-américaine) (38)	12% (37)	97% (37)	Forme cutanée diffuse Hypertension artérielle pulmonaire
Anti-PM-Scl	3-13% (38)	13% (37)	98% (37)	Forme cutanée limitée Fibrose pulmonaire Chevauchement avec myosite Ulcères digitaux
Anti-Ku	1-5% (38)	-	-	Forme cutanée limitée Risque majoré de pneumopathie interstitielle Chevauchement avec myosite
Anti-Th/To	0.2-3% (38)	-	-	Forme cutanée limitée Hypertension artérielle pulmonaire

TABEAU 2. Les autoanticorps associés au syndrome de Sjögren

Auto-anticorps	Prévalence	Sensibilité	Spécificité	Caractéristiques cliniques
Anti-Ro52/SSA	33-77% (34)	42% (34)	100% (34)	Bloc cardiaque congénital
Anti-Ro60/SSA	33-77% (34)	51% (34)	98% (34)	Bloc cardiaque congénital
Anti/La/SSB	23-48% (34)	29% (34)	99% (34)	Doute sur la pathogénicité

LES ANTICORPS ASSOCIÉS A LA SCLÉROSE SYSTÉMIQUE

La sclérose systémique est une connectivite caractérisée, au minimum, par l'apparition d'un phénomène de Raynaud lésionnel (présence de mégacapillaires cuticulaires visibles à l'œil nu ou documentés à la capillaroscopie), dans un contexte sérologique approprié, résumé dans le Tableau III. La sclérose systémique est dite *limitée*, de *forme cutanée limitée* ou de *forme cutanée diffuse*, selon l'absence (*limitée*) ou la présence d'une atteinte cutanée (induration) distale (*forme cutanée limitée* ;

la face et les membres en-deçà des coudes et/ou des genoux) ou proximale (*forme cutanée diffuse* ; le tronc et/ou les membres proximale par rapport aux coudes/genoux). Cette classification est importante car elle a une valeur pronostique. Ainsi, l'évolution de la sclérose cutanée est beaucoup plus rapide et les complications viscérales plus fréquentes dans les *formes cutanées diffuses*, en particulier les atteintes interstitielles pulmonaires ou l'atteinte rénale (crise rénale sclérodermique). Les anticorps spécifiques de la sclérose systémique permettent de classer les patients dans les différents sous-groupes. Dans la sclérose systémique de *forme cutanée limitée*,

l'anticorps le plus fréquent est l'anti-centromère (anti-CENP B) alors que dans la *forme cutanée diffuse*, le plus typiquement retrouvé est l'anti-topoisomérase 1 (Scl70). D'autres auto-anticorps ont

été décrits, dont certains sont associés à certaines manifestations cliniques (Tableau 3) (35). Ils sont recherchés par la technique du *dot*.

TABLEAU 3. Les autoanticorps associés à la sclérose systémique

Autoanticorps	Prévalence	Sensibilité	Spécificité	Caractéristiques cliniques
Anti-ADN	43-92% (25)	8-54% (26)	89-99% (26)	Important dans le suivi car corrèle avec l'activité de la maladie (en particulier dans la néphrite lupique)
Anti-Sm	15-55% (25)	10-55% (29)	98-100% (29)	Anticorps le plus spécifique du LED, souvent associé aux anti-RNP Rarement détecté (<10%)
Anti-Ro/Anti-SSA	36-64% (25)	-	-	Association à l'atteinte cutanée Lupus néonatal, dont bloc cardiaque congénital, chez 2% des mamans porteuses de cet anticorps
Anti-La/Anti-SSB	8-34% (25)	26% (30)	97% (30)	Association à l'atteinte cutanée Lupus néonatal, dont bloc cardiaque congénital chez 2% des mamans porteuses de cet anticorps
Anti-RNP	23-49% (25)	8-69% (29)	25-82% (29)	Pas de phénotype spécifique dans le LED Syndrome de chevauchement
Anti-nucléosome	60-62% (27)	52-61% (27)	87-96% (27)	Corrélation avec l'activité de la maladie (en particulier le sous-type IgG3)
Anti-histone	50-81% >90% dans le LED induit (25)	-	-	LED d'origine médicamenteuse (procaïnamide, hydralazine, quinine) Régression du LED suite à l'arrêt du traitement
Anti-C1q	4-60% (28)	28% (31)	92% (31)	Association à la néphrite lupique
Anti-ribosome P	12-20% (25)	36% (32)	97-100% (32)	Association aux manifestations neuropsychiatriques du LED

LES ANTICORPS ASSOCIÉS AUX MYOPATHIES INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES (MYOSITES)

Une nouvelle classification des myosites a été proposée; elle repose précisément sur l'identification d'auto-anticorps spécifiques (39). On distingue la dermatomyosite, le syndrome anti-synthétase, la myosite nécrosante immuno-médiée et la myosite

à inclusions. L'algorithme décisionnel utilisé pour établir cette nouvelle classification a démontré que les anticorps spécifiques des myosites jouaient un rôle clé dans le diagnostic, alors que les données pathologiques étaient peu utiles, car communes aux différentes entités. Les types de myosites, leurs complications cliniques et leurs auto-anticorps respectifs sont décrits dans le Tableau 4.

TABEAU 4. Les autoanticorps associés aux myopathies inflammatoires idiopathiques

Type de myosite	Autoanticorps	Prévalence	Caractéristiques cliniques
Syndrome anti-synthétase	Anti-Jo1	70% (40)	Meilleur pronostic Plus fréquemment associé à la myosite qu'à la pneumopathie interstitielle
	Anti-PL7	10% (40)	Mauvais pronostic
	Anti-PL12	15% (40)	Plus fréquemment associé à la pneumopathie interstitielle qu'à la myosite
	Anti-EJ Anti-OJ Anti-KS Anti-ZO Anti-HA	<2% (40)	-
Myopathie nécrosante immuno-médiée	Anti-HMGCR	12-34% (63% avec prise antérieure de statine) (41)	Peut être associé au cancer Corrèle avec l'activité de la maladie Bonne réponse au traitement (sauf pour les patients naïfs de statine)
	Anti-SRP	18-24% (41)	Corrèle avec l'activité de la maladie Associé à la pneumopathie interstitielle Mauvaise réponse au traitement
Dermatomyosite	Anti-TIF1-γ	13-38% (42)	Fortement associé au cancer
	Anti-NXP2	17% (42)	Peut être associé au cancer Calcinose et atrophie musculaire dans les formes juvéniles de dermatomyosite
	Anti-MDA5	10% (40% chez la population asiatique) (43)	Associé à une pneumopathie interstitielle sévère et à des ulcérations cutanées Corrèle avec l'activité de la maladie Mauvais pronostic
	Anti-SAE	7-8% (44)	Dysphagie sévère
	Anti-Mi2	18-35% (45)	Bonne réponse au traitement
Myosite à inclusions	Anti-CN1a	30% (46)	Seul autoanticorps décrit jusqu'à présent

CONCLUSIONS

Le lecteur pourrait conclure que l'écheveau des AAN est de plus en plus complexe à démêler. S'il est vrai que le nombre de nouveaux auto-anticorps est impressionnant (et ne cessera d'augmenter), il faut bien reconnaître que leur détection conforte grandement le diagnostic clinique. Avoir des AAN sur cellules HEp2 est une chose mais détecter des anticorps spécifiques des myosites ou de la sclérose

systémique en est une autre, car ces derniers ne sont pas détectés dans la population générale. Autrement dit, l'apport de la sérologie auto-immune dans le diagnostic des rhumatismes systémiques est plus important que jamais. Elle permet de mieux identifier les malades et de les classer dans des sous-groupes avec des complications cliniques importantes à connaître pour pouvoir les dépister précocement.

RÉFÉRENCES

1. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares [Antinuclear antibodies]. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):224-230.
2. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:1420-1422.
3. Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, *et al*. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):801-808.
4. Bossuyt X, Claessens J, De Langhe E, *et al*. Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and solid phase assays. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e65.
5. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, *et al*. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601-1611.
6. O'Sullivan M, McLean-Tooke A, Loh RK. Antinuclear antibody test. *Aust Fam Physician*. 2013;42(10):718-721.
7. Volkmann ER, Taylor M, Ben-Artzi A. Using the antinuclear antibody test to diagnose rheumatic diseases: when does a positive test warrant further investigation?. *South Med J*. 2012;105(2):100-104.
8. Wanchu A. Antinuclear antibodies: clinical applications. *J Postgrad Med*. 2000;46(2):144-148.
9. Mahler M, Parker T, Peebles CL, *et al*. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2104-2110.
10. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF): what exactly are the autoantibodies trying to tell us? *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):684-688.
11. Şener AG, Afşar İ. Frequency of dense fine speckled pattern in immunofluorescence screening test. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(3):103-105.
12. Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D. Recognizing the dense fine speckled/lens epithelium-derived growth factor/p75 pattern on HEP-2 cells: not an easy task! Comment on the article by Mariz *et al*. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):4036-4038.
13. Bentow C, Fritzler MJ, Mummert E, Mahler M. Recognition of the dense fine speckled (DFS) pattern remains challenging: results from an international internet-based survey. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):8.
14. Carbone T, Pafundi V, Tramontano G, *et al*. Prevalence and serological profile of anti-DFS70 positive subjects from a routine ANA cohort. *Sci Rep*. 2019 ;9(1):2177.
15. Ochs RL, Mahler M, Basu A, *et al*. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med*. 2016;16(3):273-293.
16. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases [published correction appears in *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1468]. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):191-200.
17. Mahler M, Hanly JG, Fritzler MJ. Importance of the dense fine speckled pattern on HEP-2 cells and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):642-645.
18. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, *et al*. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)*. 1985 ; 64(5):285-95.
19. Koh WH, Fong KY, Boey ML, Feng PH. Systemic lupus erythematosus in 61 Oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. *Br J Rheumatol*. 1994; 33(4):339-42.
20. Ginsburg WW, Conn DL, Bunch TW, McDuffie FC. Comparison of clinical and serologic markers in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome: a review of 247 patients. *J Rheumatol*. 1983 ; 10(2):235-41.
21. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serological findings in patients with "ANA-negative" systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1981 ; 60(2):87-94.
22. Villalta D, Bizzaro N, Corazza D, Tozzoli R, Tonutti E. Evaluation of a new automated enzyme fluoroimmunoassay using recombinant plasmid dsDNA for the detection of anti-dsDNA antibodies in SLE. *J Clin Lab Anal*. 2002 ; 16(5):227-32.
23. Schur PH, Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1968 ; 278(10):533-8.
24. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, *et al*. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(6):556-60.
25. Ghedira I, Sakly W, Jeddi M. Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique: à propos de 128 cas [Clinical and serological characteristics of systemic lupus erythematosus: 128 cases]. *Pathol Biol (Paris)*. 2002;50(1):18-24.
26. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, *et al*. Antihistone and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2004;116(3):165-173.
27. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):97-106.
28. Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, van der Voort EA, Breedveld FC. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;67(3 Pt 1):204-209.
29. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1030-1044.
30. Rao L, Liu G, Li C, *et al*. Specificity of anti-SSB as a diagnostic marker for the classification of systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med*. 2013;5(6):1710-1714.
31. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, *et al*. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(1):42-49.
32. Mei YJ, Wang P, Jiang C, *et al*. Clinical and serological associations of anti-ribosomal P0 protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):703-707.

33. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16.
34. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(5):296-304.
35. Arlettaz L, V. Musaro, E. Dayer. Les anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique. *Caduceus Express.* 2014; 16.
36. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, *et al.* Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2017;50(7):414-421.
37. Reveille JD, Solomon DH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):399-412.
38. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, *et al.* Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R172.
39. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, *et al.* Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 2018;75(12):1528-1537.
40. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, *et al.* The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):883-891.
41. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):996-1003.
42. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, *et al.* Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2954-2962.
43. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):25-34.
44. Tarricone E, Ghirardello A, Rampudda M, Bassi N, Punzi L, Doria A. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods.* 2012;384(1-2):128-134.
45. Petri MH, Satoh M, Martin-Marquez BT, *et al.* Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):R48.
46. Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One.* 2011;6(5):e20266.

AFFILIATIONS

Service de Rhumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR. FARAH TAMIROU
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de Rhumatologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 farah.tamirou@uclouvain.be

La kétamine en médecine d'urgence : une molécule ancienne... qui a de l'avenir !

Vanessa Bellemans, Caroline Declerfayt, Jean-Marie Jacques (1)

Ketamine in emergency situations: a molecule with a bright future!

Ketamine is an old drug that was first used in the 1960s in anesthesia, displaying quite special properties. This agent is simultaneously hypnotic, amnesic, bronchodilator, antidepressant, and analgesic, while offering a safe profile of use. It preserves airway protection reflexes and respiratory drive, provides hemodynamic stability, and exerts enhanced sympathetic activity. These properties render it ideal for managing critically ill patients. In the emergency room, ketamine plays already a role in intubation support, sedation, and analgesia. Recently, its indications have been extended to the domains of psychiatry and neurology.

KEY WORDS

Ketamine, sedation, intubation support, analgesia, agitation

La kétamine est une drogue ancienne (premières utilisations dans les années 60 en anesthésie) mais très particulière : elle est hypnotique, amnésiante, bronchodilatatrice, antidépressive et analgésique, le tout avec un profil d'utilisation sûr. Elle préserve les réflexes de protection des voies aériennes ainsi que la fonction respiratoire, assure une stabilité hémodynamique et a une activité sympathique majorée. Ces propriétés en font une molécule idéale pour la gestion des patients en état critique. En salle d'urgence, elle a déjà une place pour l'aide à l'intubation, la sédation et l'antalgie. Récemment, ses indications se sont étendues à la psychiatrie ainsi qu'à la neurologie.

What is already known about the topic?

Ketamine is a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist with sedative and analgesic properties. Its rapid onset and short duration of action, its ability to maintain respiratory reflexes, and its aptitude to provide hemodynamic stability render it a good induction agent for procedural sedation and rapid sequence intubation.

Que savons-nous à ce propos ?

La kétamine est un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate qui possède des propriétés sédatives et analgésiques. Son action rapide et de courte durée, le maintien des réflexes respiratoires et sa stabilité hémodynamique en font un bon agent d'induction pour la sédation procédurale et l'intubation en séquence rapide.

What does this article bring up for us?

This article reviews current and potential applications of ketamine in emergency medicine.

Que nous apporte cet article ?

Cet article fait le point sur les applications actuelles mais également potentielles de la kétamine en médecine d'urgence.

MECANISMES D'ACTION ET PROPRIÉTÉS

Le mécanisme d'action de la kétamine est complexe. Il est surtout lié à un puissant antagonisme non compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate. La kétamine agit aussi comme agoniste des récepteurs opioïdes, stimule le système sympathique et inhibe la recapture de catécholamines. Le blocage des récepteurs NMDA interfère avec la transmission vers le cerveau des informations issues des zones périphériques. A dose élevée, on observe un état de dissociation :

le patient continue de respirer de façon spontanée avec des voies aériennes protégées et un statut hémodynamique stable, tout en ne percevant aucun stimulus externe et sans possibilité d'interagir avec ce qui l'entoure. Cet état est intéressant lors de réalisation d'actes douloureux, chez l'adulte ou l'enfant (1).

Ces propriétés hypnotiques, analgésiques et amnésiques associées à son profil de sécurité intéressant (tableaux 1 et 2) expliquent son utilisation croissante en médecine d'urgence (tableaux 3 et 4).

TABLEAU 1. Avantages de la Kétamine

Avantages
Maintien de la fonction respiratoire et des réflexes laryngés
Stabilité hémodynamique
Action rapide (< 5 minutes) et de courte durée
Absence de toxicité hépatique et rénale
Effet antalgique associé à la sédation - peu de complément d'analgésie
Ne perturbe pas la motilité digestive
Diminue la résistance des voies aériennes et augmente la compliance pulmonaire

TABLEAU 2. Effets secondaires

Effets secondaires
Majoration des sécrétions des voies respiratoires – affaiblissement minime des réflexes des voies aériennes
Nausées et vomissements
Elévation de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et des résistances vasculaires périphériques ; ischémie myocardique possible si coronaropathie connue
Vertiges
Hallucinations, confusion, rêves d'apparence réelle, délire
Durée prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère
Diplopie, vision trouble

TABLEAU 3. Indications possibles aux urgences

Indications aux urgences
Analgésie pour la douleur aiguë ou chronique
Exacerbation de douleur aiguë ou chronique
Intubation en séquence rapide
Sédation procédurale
Dépression résistante au traitement
Etat d'agitation extrême

TABLEAU 4. Contre-indications absolues et relatives

Contre-indications
Psychose de type schizophrénie sévère
Age inférieur à trois mois
Toxicomanie active
Grossesse
Insuffisance hépatique sévère
Maladie coronarienne grave
Hypertension artérielle mal contrôlée ou poussée tensionnelle à éviter (hémorragie cérébrale, dissection aortique, infarctus aigu du myocarde, ...)
Porphyrie
Hyperthyroïdie

De plus, la suppression de certaines contre-indications historiques à présent démenties (majoration de la pression intracrânienne et intraoculaire ainsi que certaines maladies psychiatriques) et une meilleure maîtrise de l'administration réduisant les effets secondaires (injection lente et à doses adaptées) élargissent ses champs d'application en neurologie (traumatisme crânien, épilepsie) mais aussi en algologie et en psychiatrie, notamment pour la dépression.

Une réaction déplaisante au réveil a également limité son utilisation mais cet effet secondaire, non décrit en pédiatrie, peut se gérer par une petite dose de benzodiazépines (non systématique). La schizophrénie et l'âge inférieur à 3 mois demeurent des contre-indications absolues (2).

La kétamine peut être administrée via de nombreuses voies : les voies intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM) sont les plus rapides mais les voies intranasale (IN), orale et rectale sont également possibles (3). Des protocoles locaux doivent être établis pour bien préciser les conditions d'administration (voie et posologie), de surveillance (matériel et monitoring essentiels) ainsi que les conditions de sortie.

DE L'ANALGÉSIE À LA DISSOCIATION COMPLÈTE : UN EFFET LIÉ À LA DOSE

A petite dose (0,1-0,3 mg/kg), la kétamine a peu d'effet sur la perception ou l'émotion mais son **effet analgésique** est puissant (4). Elle peut être

administrée en perfusion lente de 10 minutes (afin d'en diminuer les effets secondaires) ou en continu (5).

A une dose un peu supérieure (0,2-0,5 mg/kg) apparaissent des distorsions de la perception mais le patient reste conscient et peut répondre aux commandes, tout en étant halluciné et défoncé. C'est la **dose récréative**, recherchée par les toxicomanes (1).

Une **dissociation partielle** (0,4-0,8 mg/kg) laisse un certain degré de conscience mais le patient est incapable d'interagir, ce qui peut lui occasionner un état de stress important qu'il convient d'éviter.

Une **dose dissociative** (> 1 mg/kg) isole complètement le patient des stimuli externes et rend impossible toute interaction, ce qui facilite une procédure douloureuse ou une intubation trachéale. Un nystagmus reste souvent présent. A la différence d'autres hypnotiques, le patient peut sembler éveillé mais est inconscient et n'en gardera aucun souvenir grâce à l'effet amnésique (2).

Ces quatre stades (tableau 5) sont un continuum avec d'importants chevauchements entre les doses. Les effets sont consistants pour une dose analgésique faible (< 0,1 mg/kg) ou dissociative élevée (> 2 mg/kg). Entre ces deux extrêmes, l'état n'est pas prévisible. Lorsque la dissociation est atteinte, l'augmentation de la dose ne va pas rendre le patient plus « dissocié » mais va simplement prolonger la durée d'action de la kétamine. La dose administrée sera donc choisie en fonction du but souhaité.

TABLEAU 5. Un effet lié à la dose

Doses IV	Effet sur l'état de conscience
0,1 – 0,3 mg/kg	Analgésie
0,2 – 0,5 mg/kg	Dose «récréative»
0,4 – 0,8 mg/kg	Dissociation partielle
1 – 2 mg/kg	Dissociation complète

ANALGÉSIE ET COANALGÉSIE

La douleur est le motif principal de consultation aux urgences. La morphine est actuellement le traitement de référence pour les douleurs aiguës sévères. Son utilisation connaît cependant de nombreuses limites, essentiellement à cause de ses effets secondaires respiratoires, hémodynamiques, sédatifs et du risque d'addiction, fléau majeur en particulier aux Etats-Unis. De plus, des phénomènes d'hyperalgésie et de tolérance sont décrits lors d'utilisation de morphine à haute dose ou de façon itérative. L'ensemble de ces éléments explique l'intérêt d'une stratégie antalgique qui limite le recours aux opiacés (6).

La kétamine est un antagoniste du récepteur NMDA. Ce récepteur potentialise le stimulus douloureux, jouant un rôle dans la sensibilisation centrale à la douleur. La kétamine crée une dissociation entre le stimulus douloureux et la capacité du cerveau à le reconnaître (indifférence à la douleur). Elle a également une action directe sur les récepteurs opioïdes qui explique ses effets anti-hyperalgiques lorsqu'elle est associée à la morphine en analgésie multimodale. Cette action directe est cependant marginale pour l'effet antalgique immédiat et la naloxone n'antagonise pas son effet (1).

Grâce à ces mécanismes d'action, l'utilisation de la kétamine s'est étendue à la gestion de la douleur aiguë aux urgences comme en préhospitalier. Elle peut faciliter les procédures douloureuses aux urgences, en particulier dans la population pédiatrique, chez le brûlé et chez le polytraumatisé hypotendu. En association à la morphine, la kétamine permet un meilleur effet antalgique et une épargne morphinique. Utilisée seule, elle montre une efficacité équivalente, plus rapide mais de durée plus courte (4, 6).

La morphine reste classiquement le médicament de première ligne pour une douleur aiguë aux urgences mais la kétamine doit être envisagée si la morphine est inefficace (patient sous méthadone, naltrexone ou sous opiacés en chronique avec un phénomène de tolérance), si une dose importante de morphine a déjà été administrée ou si elle est non souhaitable (crainte de ses effets secondaires, insuffisance rénale, hypotension artérielle). La kétamine peut aussi être utilisée pour les douleurs neuropathiques chroniques rebelles et en médecine palliative (3).

La dose antalgique IV conseillée est de 0,15-0,3 mg/kg. Une approche efficace est d'administrer 0,3 mg/kg IV en 15 minutes, ce qui réduit les effets secondaires de 40% et ne nécessite pas de monitoring (4). L'injection d'une dose plus importante ou une administration plus rapide peuvent augmenter les effets secondaires. Avec ce schéma d'administration, les effets secondaires sont le plus souvent brefs et bien tolérés. A noter qu'aucune des études actuelles sur cette utilisation de la kétamine n'inclut de patient

de plus de 65 ans et que les différents protocoles d'administration varient très fort d'une étude à l'autre (5).

La voie IN présente l'avantage d'être facile d'accès et d'éviter la mise en place d'une voie veineuse périphérique. Une dose de kétamine IN de 0,75-1,5 mg/kg permet une analgésie efficace, rapide et bien tolérée tout en nécessitant peu de surveillance cardiorespiratoire. Cependant, en comparaison avec un opiacé IN et bien que sa sécurité paraisse plus grande, la kétamine IN semble avoir une action moins rapide et moins longue avec davantage d'effets secondaires, notamment des brûlures nasales et pharyngées. Cette voie d'administration étudiée principalement dans les populations pédiatriques est de plus en plus utilisée dans les services d'urgences adultes et présente un intérêt particulier en préhospitalier (7, 8).

SÉDATION PROCÉDURALE

Dans un service d'urgence, de nombreuses procédures, brèves mais douloureuses, nécessitent une sédation procédurale. La kétamine est un médicament de choix grâce à l'état de dissociation qu'elle est capable d'induire. L'urgentiste peut alors effectuer dans de bonnes conditions des actes douloureux (réduction de luxation ou fracture, drainage d'abcès, suture complexe, etc.) chez l'adulte comme chez l'enfant (2).

La kétamine est le plus souvent administrée par voie IV, à doses dissociatives de 1,5-2 mg/kg chez l'enfant et de 1 mg/kg chez l'adulte, en 60 secondes, ce qui diminue le risque d'apnée transitoire, offrant une durée d'action comprise entre 10-20 minutes. En cas de procédure plus longue ou de sédation insuffisante, des doses supplémentaires de 0,5-1 mg/kg peuvent être administrées. La prémédication par midazolam est inutile chez l'enfant et optionnelle chez l'adulte ; elle peut réduire les effets dysphoriques (bien qu'ils soient rarement cliniquement significatifs) mais prolonge la durée de la sédation. En cas d'anxiété majeure, elle peut être injectée à la dose de 0,03 mg/kg. Chez l'enfant, l'ajout d'ondansétron (0,15 mg/kg, 4 mg maximum) réduit significativement l'incidence des vomissements. La voie IM peut aussi être utilisée chez l'enfant, à une dose de 4-5 mg/kg (2). De même, des protocoles de kétamine IN sont fréquents en pédiatrie, à la dose de 6 mg/kg en dose unique (100 mg maximum), permettant une sédation après 5-8 minutes pour une durée de 35-45 minutes.

Plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation de « kétofol », une association de kétamine et propofol, pour la sédation procédurale en salle d'urgence. Celles-ci se basent sur une synergie entre les deux molécules, permettant de réduire les effets secondaires grâce à une diminution des doses respectives et de leurs effets antagonistes : diminution de l'hypotension et de la dépression

respiratoire induite par le propofol grâce à l'augmentation de catécholamines circulantes provoquées par la kétamine, diminution des vomissements et de l'agitation causées par la kétamine grâce aux propriétés antiémétiques

et anxiolytiques du propofol (9). Les avantages semblent réels mais minimes et la complexité de la réalisation du mélange, avec possibilité d'erreurs, freine l'attrait pour ce type de sédation.

TABLEAU 6. Effets secondaires chez l'enfant et l'adulte lors de la sédation procédurale

Effets secondaires	Fréquence	
Dépression respiratoire	Pédiatrie	Rare (0,8%), transitoire, impact limité, lié à la vitesse d'injection IV
	Adulte	Transitoire (2-3 minutes après injection) rarement cliniquement significatif
Laryngospasme	Pédiatrie	Rare (0,3%), risque majoré si infection des voies respiratoires supérieures ou asthme
	Adulte	Moins fréquent, souvent transitoire et corrigé par l'utilisation du ballon
Hypersalivation	Pédiatrie	Rare (anticholinergiques inutiles)
	Adulte	Moins fréquent, rarement significatif
Vomissements	Pédiatrie	8,4% (en particulier si adolescent), surtout après la sortie de l'état dissociatif, davantage en IM
	Adulte	5-15% surtout après la sortie de l'état dissociatif, davantage en IM
Réaction d'émergence	Pédiatrie	Toute agitation 7,6% mais 1,4% cliniquement significatif, pas de bénéfice de prétraitement par benzodiazépine
	Adulte	10-20%, benzodiazépines préviennent ou traitent

INTUBATION EN SÉQUENCE RAPIDE (ISR)

L'étomidate, largement utilisé comme agent d'induction, assure une stabilité hémodynamique. Cependant, la survenue d'une insuffisance surrénalienne potentiellement délétère chez le patient hypotendu, septique ou traumatisé tend à le discréditer de plus en plus, en faveur de la kétamine. La kétamine stimule le système sympathique, ce qui en fait un bon choix en cas d'instabilité hémodynamique, bien que des hypotensions artérielles restent possibles lors d'une ISR par kétamine en cas de déplétion en catécholamines. (10) Pour ces patients en état de choc, la dose est classiquement diminuée de moitié. Enfin, le problème des phénomènes de réémergence ne se pose pas, le maintien de la sédation étant assuré par d'autres agents hypnotiques pour une période bien supérieure à la durée d'action de la kétamine (1). Ses actions analgésique et amnésique ainsi qu'une sédation assez longue s'ajoutent aux avantages. La dose est de 2-3 mg/kg en IV directe.

INTUBATION AVEC LA KÉTAMINE, ALTERNATIVE À L'ISR

Intubation en séquence retardée : la kétamine permet la préoxygénation chez un patient non-coopérant

L'hypoxémie durant la phase d'apnée de l'ISR augmente significativement la morbidité et la mortalité du geste. Une préoxygénation correcte permet de réduire ce risque. L'agitation du patient (hypoxémique, intoxiqué, douloureux, anxieux, ...)

peut rendre impossible cette phase de préoxygénation. Une dose préalable de kétamine permet de séder le patient et de contrôler l'oxygénation (selon le protocole local) avant d'administrer de façon retardée les curares et de réaliser l'intubation dans de meilleures conditions. Il s'agit en fait d'une sédation procédurale pour laquelle la préoxygénation est la procédure à réaliser, avec maintien des réflexes respiratoires et de protection des voies aériennes (11).

Dans le protocole proposé par Weingart et al., la kétamine est administrée à dose dissociative et idéalement titrée : 0,5 mg/kg IV en injection lente pour éviter les apnées, à renouveler une à deux fois si nécessaire. Une fois sédaté, le patient est positionné et oxygéné par lunettes nasales (15 l/min) ou si nécessaire en VNI (en mode CPAP avec une PEP de 5 à 15 cmH₂O) ou au ballon, jusqu'à obtenir une saturation en oxygène égale ou proche de 100 %. Un apport d'oxygène à haute concentration est poursuivi durant 3 minutes supplémentaires afin d'obtenir une dénitrégation alvéolaire adéquate, avant d'injecter le curare et procéder à l'intubation. Cette technique transforme une situation à haut risque en une situation bien contrôlée (12). Les complications de cette procédure sont celles habituellement décrites dans la ventilation non invasive et l'intubation, associées aux effets secondaires des médicaments employés. Bien que l'intubation à séquence retardée soit intellectuellement attirante avec des premières études encourageantes, son bénéfice a actuellement des niveaux de preuve et d'expérience faibles.

La kétamine seule pour faciliter l'intubation chez un patient en respiration spontanée

Certains proposent la kétamine comme une alternative à l'intubation vigile chez un patient avec critères d'intubation difficile (obésité, limitation des mouvements du cou, tumeur oro-pharyngée, etc.) et chez qui l'urgence du geste à réaliser empêche l'appel de l'anesthésiste et la réalisation d'une intubation par fibroscopie. Cette technique est aussi parfois proposée pour un patient incapable de supporter même une courte période d'apnée. La dose proposée est de 1-1,5 mg/kg IV administrée en minimum 60 secondes pour éviter l'apnée (11). Ces techniques restent très risquées et ne peuvent être utilisées que par un médecin chevronné dans l'art de l'intubation. La kétamine seule n'offre pas toujours des conditions suffisantes pour permettre la laryngoscopie. Le risque de vomissements et d'inhalation est réel et doit être anticipé. Un laryngospasme peut empêcher l'intubation et un agent paralysant doit être préparé et immédiatement disponible.

ASTHME GRAVISSIME

La kétamine a des effets bronchodilatateurs par la réduction de libération de monoxyde d'azote (NO) et de cytokines ainsi que par l'augmentation des catécholamines endogènes. Elle diminue la résistance des voies aériennes et améliore la compliance pulmonaire. La kétamine peut être utilisée dans les situations d'asthme aigu grave et réfractaire. Les doses utilisées varient fortement selon les études, avec des bolus IV de 0,1-2 mg/kg. Son rôle sédatif permet de réduire l'anxiété et l'agitation qui peuvent exacerber la tachypnée et le travail respiratoire. Elle peut être adéquatement utilisée lors de l'intubation de ces patients en détresse majeure (13). Des études larges et prospectives manquent cependant avant de recommander de façon formelle son utilisation dans cette indication.

LA KÉTAMINE ET LA PSYCHIATRIE

AGITATION ET DELIRIUM

Aux urgences comme en préhospitalier, les patients agités et violents devant être sédatisés (par sécurité ou par nécessité pour le bilan médical) sont fréquents. Une contention physique unique présente des risques de lésions et de traumatisme psychologique. Des protocoles de sédation existent tel que l'utilisation d'halopéridol associé ou non à une benzodiazépine et permettent de solutionner la majorité des cas. Les risques associés à l'utilisation de ces médicaments sont bien connus des urgentistes (gestion des voies aériennes, dépression respiratoire, QT prolongé). Le problème principal est souvent lié

au délai d'action important ou à la consommation d'autres substances (14).

La kétamine, grâce à son délai d'action court et au maintien de la ventilation spontanée, devient une médication également recommandée. Elle est réservée plus spécifiquement à deux groupes de patients agités :

- les patients violents représentant un danger majeur pour eux-mêmes, les autres patients et les soignants ;
- les patients pour lesquels on pense à une condition médicale dangereuse associée à un risque majeur pour le patient par impossibilité d'évaluation et de prise en charge. Les étiologies potentielles sont une hypoglycémie, une encéphalite, une hypoxie, une intoxication. Ces patients en délire agité peuvent développer de l'hyperthermie, une acidose, une rhabdomyolyse, des lésions traumatiques, voire des crises d'épilepsie, un coma et même un décès. Le diagnostic causal ne pourra être porté qu'après la sédation et le bilan (15).

Dans cette indication la kétamine est administrée à dose sédatrice, soit 1-2 mg/kg IV ou 4-6 mg/kg IM (délai d'action en 4-6 minutes, durée d'action de 20-40 minutes, sur deux sites d'injection si nécessaire) avec les conditions de surveillance suffisantes. Cette dose doit bien sûr être réduite en cas d'administration concomitante d'un autre sédatif (14, 15).

Face à cette situation spécifique, les contre-indications deviennent relatives et sont gérées ultérieurement, par exemple par une sédation prolongée en cas d'état schizophrénique ou par une surveillance et une gestion de la tension artérielle en cas de prise de cocaïne.

SEVRAGE ÉTHYLIQUE

La physiopathologie du sevrage en alcool est complexe. Les deux neurotransmetteurs impliqués sont l'acide γ -aminobutyrique (GABA, inhibiteur) et le glutamate (excitateur) qui agit via les récepteurs NMDA. Les benzodiazépines, pierre angulaire du traitement, sont orientées sur le GABA. La kétamine est utile par ses propriétés antagonistes du récepteur NMDA. Des études, non contrôlées, montrent un effet positif de doses faibles, en bolus ou perfusion, de l'ordre de 0,1-0,3 mg/kg. La kétamine peut être utilisée lorsque des doses importantes de benzodiazépines n'ont pas permis un contrôle du sevrage (1).

DÉPRESSION AVEC IDÉES SUICIDAIRES

La kétamine connaît un engouement phénoménal pour cette nouvelle indication et le marché potentiel est énorme. En effet, pour les 30 % de patients dépressifs ou en état de stress post-traumatique résistants aux inhibiteurs sélectifs de la recapture

de la sérotonine, il reste peu d'alternatives efficaces. Aux Etats-Unis, des «ketamine clinics» sont apparues alors qu'un spray à base de kétamine est maintenant disponible et reconnu par la Food and Drug Administration. Ce médicament semblerait être efficace rapidement (quelques heures), même si l'effet est temporaire (16). En France, le médicament est également présent mais la Haute Autorité de Santé juge son utilité faible. Les doses utilisées sont peu importantes et sont souvent administrées en perfusions d'environ 40 minutes, répétées au cours de plusieurs semaines. La forme IN est évidemment plus pratique mais serait moins efficace et pose le risque d'une dépendance à cette drogue. Aux Etats-Unis, le médicament n'est accessible que pour des patients bénéficiant déjà d'un traitement optimal depuis une durée suffisante sans amélioration. Il doit être administré au cabinet d'un médecin certifié (17, 18).

Les études sont cependant peu nombreuses, avec des résultats discutables et sont fort liées à l'industrie pharmaceutique. L'avenir dira si l'engouement pour ce traitement est justifié et s'il deviendra une nouvelle indication de la kétamine aux urgences.

LA KÉTAMINE ET LE CERVEAU

ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE RÉFRACTAIRE (EME)

Les urgentistes sont amenés à prendre en charge des patients en EME. On parle d'EME réfractaire si cet état de mal ne répond pas aux deux premières lignes de traitement (40 % des EME). Il y a urgence à stopper l'activité épileptique afin de préserver les fonctions corticales et diminuer la morbi-mortalité. Grâce à son effet antagoniste du glutamate, la kétamine offre une alternative thérapeutique intéressante. Elle est déjà utilisée aux soins intensifs lorsque les autres anesthésiques ont échoué mais pourrait être introduite plus précocement en troisième ligne, tant chez l'adulte que chez l'enfant. La dose de charge serait de 2-3 mg/kg IV, suivie d'une perfusion pouvant aller jusqu'à 10 mg/kg/h, en fonction de la réponse à l'électroencéphalogramme. Toutefois, les posologies et le délai d'administration optimaux doivent être définis. A nouveau, ces données encourageantes sont basées sur une littérature encore trop peu étoffée. D'autres études, avec une meilleure méthodologie, doivent être menées avant de modifier les recommandations actuelles (19).

TRAUMATISME CRÂNIEN ET EFFETS NEUROPROTECTEURS

Pendant longtemps, la kétamine a été contre-indiquée dans le traumatisme crânien. Des études de faible niveau de preuve, réalisées dans les années

70, suggéraient un effet délétère de la kétamine en cas de traumatisme crânien avec une majoration de la souffrance cérébrale, ce qui n'a pas été démontré dans les études plus récentes. Au contraire, certaines suggèrent même que la kétamine pourrait avoir des effets bénéfiques dans ce contexte. Elle inhiberait les dépolarisations neuronales à propagation corticale observées dans les lésions cérébrales aiguës et associées à un mauvais pronostic neurologique, en augmentant la pression artérielle moyenne et donc la pression de perfusion cérébrale sans majorer la consommation en oxygène ni réduire le métabolisme du glucose au niveau cérébral (20).

LA ESKÉTAMINE

La kétamine est un mélange de deux énantiomères (R et S). Le dérivé S est la eskétamine. Il semblerait que cette substance ait quelques avantages par rapport à la kétamine : élimination plus rapide, moins d'effets secondaires de type dysphorie et plus active. Elle est surtout plus chère et plus intéressante à commercialiser. Le spray nasal destiné à la dépression est à base de eskétamine (16). Les formes IV disponibles de kétamine tendent également à être progressivement remplacées par cette nouvelle forme. La eskétamine étant globalement deux fois plus puissante, les doses mentionnées dans ce texte doivent être divisées par deux.

CONCLUSION

La kétamine est une drogue bien connue des urgentistes qui l'emploient au quotidien, tant en salle d'urgence qu'en préhospitalier, pour la sédation procédurale et l'intubation en séquence rapide. Son champ d'application en médecine d'urgence s'élargit progressivement avec de nouvelles indications dans la gestion de la douleur, de la dépression, du sevrage et de l'agitation.

Le profil sécuritaire de cette drogue est particulièrement intéressant mais il est essentiel que le médecin urgentiste maîtrise son utilisation ainsi que les différentes doses recommandées et qu'il dispose de tout le matériel nécessaire pour surveiller le patient afin de pouvoir réagir aux éventuelles complications.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Bien que l'utilisation de la kétamine en médecine d'urgence soit actuellement limitée à la sédation procédurale et à l'intubation en séquence rapide, ses propriétés en font une alternative intéressante pour l'analgésie et l'agitation sévère. Elle peut par ailleurs être administrée dans le traumatisme crânien.

TABLEAU 7. Résumé des doses et modes d'administration recommandés selon les indications

Indication	Voie	Dose et durée	Remarques
Antalgie	IV	0,3 mg/kg en perfusion de 15 minutes	
	IN	0,75-1,5 mg/kg	Risques de brûlures
Sédation procédurale	IV	ADULTE : 1 mg/kg en 60 s (+/- midazolam IV 0,03 mg/kg si anxiété majeure mais augmente durée de sédation) ENFANT : 1,5-2 mg/kg en 60 s (+/- ondansétron iv 0,15 mg/kg si nausées – max 4 mg)	Sédation de 10-20 minutes Si procédure plus longue : + 0,5-1 mg/kg
	IM	ENFANT : 4-5 mg/kg	
	IN	ENFANT : 6 mg/kg (max 100 mg)	Sédation après 5-8 minutes
Intubation en séquence rapide ou retardée	IV	ENFANT et ADULTE : 2-3 mg/kg en IV direct	
Intubation en respiration spontanée	IV	1-1,5 mg/kg en minimum 60 s	Si critères d'intubation difficile, urgence vitale, sans anesthésiste disponible
Agitation	IV	1-2 mg/kg en 60 s	
	IM	4-6 mg/kg 2 sites d'injection si nécessaire	Ne nécessite pas de voie veineuse périphérique Action en 4-6 minutes Durée 20-40 minutes
Sevrage éthylique	IV	0,1-0,3 mg/kg	Si échec des benzodiazépines
Etat de mal épileptique réfractaire	IV	Dose de charge 2-3 mg/kg Puis perfusion 10 mg/kg/h	Doses à réévaluer en fonction de l'électro-encéphalogramme
Eskétamine		Diminution des doses de moitié	

RÉFÉRENCES

- Nowacka A, Borczyk M. Ketamine applications beyond anesthesia - A literature review. *Eur J Pharmacol* 2019;860:172547.
- Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med*. 2011;57:449-61.
- Sheikh S, Hendry P. The Expanding Role of Ketamine in the Emergency Department. *Drugs*. 2018;78:727-35.
- Motov S, Rosenbaum S, Vilke GM, Nakajima Y. Is There a Role for Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Administered as an Adjunct to Opioids or as a Single Agent for Acute Pain Management in the Emergency Department? *J Emerg Med*. 2016;51:752-7.
- Motov S, Mai M, Pushkar I, et al. A prospective randomized, double-dummy trial comparing IV push low dose ketamine to short infusion of low dose ketamine for treatment of pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1095-100.
- Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Royall C, Alhawas R, Shesser R. Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. *Am J Emerg Med*. 2017;35:918-21.
- Andolfatto G, Innes K, Dick W, et al. Prehospital Analgesia With Intranasal Ketamine (PAIN-K): A Randomized Double-Blind Trial in Adults. *Ann Emerg Med*. 2019;74:241-50.
- e Silva LOJ, Lee JY, Bellolio F, Homme JL, Anderson JL. Intranasal ketamine for acute pain management in children: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1860-6.
- Bellolio MF, Gilani WI, Barrionuevo P, et al. Incidence of Adverse Events in Adults Undergoing Procedural Sedation in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2016;23:119-34.
- Groth CM, Acquisto NM, Khadem T. Current practices and safety of medication use during rapid sequence intubation. *J Crit Care*. 2018;45:65-70.
- Merelman AH, Perlmutter MC, Strayer RJ. Alternatives to Rapid Sequence Intubation: Contemporary Airway Management with Ketamine. *West J Emerg Med*. 2019;20:466-71.
- Weingart SD, Trueger NS, Wong N, Scofi J, Singh N, Rudolph SS. Delayed sequence intubation: a prospective observational study. *Ann Emerg Med*. 2015;65:349-55.

13. Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian J Crit Care Med.* 2013;17:154-61.
14. Sullivan N, Chen C, Siegel R, *et al.* Ketamine for emergency sedation of agitated patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019.
15. Mankowitz SL, Regenber P, Kaldan J, Cole JB. Ketamine for Rapid Sedation of Agitated Patients in the Prehospital and Emergency Department Settings: A Systematic Review and Proportional Meta-Analysis. *J Emerg Med.* 2018;55:670-81.
16. Kaur U, Pathak BK, Singh A, Chakrabarti SS. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019.
17. Corriger A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3051-67.
18. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, *et al.* The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2018;175:150-8.
19. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Ketamine for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2018;32:997-1009.
20. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brochner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocrit Care.* 2020.

AFFILIATIONS

1. EpiCURA site Hornu, service des urgences, B-7301 Hornu

CORRESPONDANCE

DR. JEAN-MARIE JACQUES
 EpiCURA site Hornu
 Service des urgences
 Route de Mons 63
 B-7301 Hornu
 jean-marie.jacques@epicura.be
 065/769420

trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

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

Réalise beaucoup avec peu d'effort



Efficacité puissante¹



Prévention CV primaire et secondaire²



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



CV = cardiovasculaire

DIABÈTE DE TYPE 2

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 3 mg solution injectable en stylo prérempli Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 3 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 3 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 4,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. 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 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 l'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/1,73m²). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** 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 tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de l'évaluation pendant toute la durée des études cliniques de phase 2 et de phase 3, de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme et des cas rapportés après commercialisation. Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; rare : ≥ 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. Fréquence 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 glimépiride, de la metformine ou de la metformine plus glimépiride) Peu fréquent Déshydratation **Affections gastro-intestinales** Très fréquent Nausée, diarrhée, vomissement[†], douleur abdominale[†] Peu fréquent Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation Rare Pancréatite aiguë Indéterminée Occlusion intestinale non mécanique **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent Lithase biliaire, cholestyctase **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare Angio-œdème[†] **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent Fatigue Peu fréquent Réactions au site d'injection **Investigations** Fréquent Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré Peu fréquent Réactions au site d'injection* Rapportés après commercialisation. * Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L † Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 % et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 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 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 %, le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le

dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. Dans une étude de phase 3 d'une durée de 52 semaines, lorsque le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg était utilisé en association à la metformine, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été respectivement de 3,1 %, 2,4 % et 3,1 %, et les taux ont été de 0,07, 0,05 et 0,07 événements/patient/an. Un épisode d'hypoglycémie sévère a été rapporté avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg et 4,5 mg. **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 %) 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, incluaient respectivement : nausées (14,2 %, 16,1 % et 17,3 %), diarrhées (7,7 %, 12,0 % et 11,6 %) et vomissements (6,4 %, 9,1 % et 10,1 %). Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients ayant un diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des événements indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études d'enregistrement de phase 2 et 3 a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, était respectivement de 2,6 %, 1,9 % et 2,6 %. Des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 1 à 4 bpm ont été observées. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/Allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été 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 antimitigand dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP1 et IGf4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IGf4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimitigand dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimitigand dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase 3 ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimitigand dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimitigand dulaglutide. **Hypersensibilité** Lors des études d'enregistrement de phases 2 et 3, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. **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 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg étaient respectivement les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportées au cours des 4 à 6 premières semaines. Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) et 8,5 % (4,5 mg) sur une durée de 52 semaines. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg étaient respectivement les nausées (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), les diarrhées (0,2 % ; 1,0 % ; 1,0 %) et les vomissements (0,0 % ; 0,8 % ; 1,3 %). **Dulaglutide aux doses de 3 mg et 4,5 mg** Le profil de sécurité observé chez les patients traités par dulaglutide aux doses hebdomadaires de 3 mg et 4,5 mg est cohérent avec celui décrit ci-dessus pour le dulaglutide aux doses hebdomadaires de 0,75 mg et 1,5 mg. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be, Luxembourg – Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpital de Braibois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE 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 Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/santé/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 EU/1/14/956/011 EU/1/14/956/012 EU/1/14/956/013 EU/1/14/956/014 EU/1/14/956/015 EU/1/14/956/016 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2010. Date de dernier renouvellement : 23 août 2019. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 18 novembre 2020. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

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

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

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



Urticaire au froid

Nathalie Bilem⁽¹⁾, Marie-Noelle Vogeleeer⁽²⁾, Julien Mergen⁽³⁾, Samuel Balbeur⁽³⁾

Cold urticaria

Cold urticaria is a physical urticaria induced by contact with cold environments like water or air, but also by contact with cold objects, food, or beverages. The severity of the reaction can vary widely, ranging from a simple urticaria up to an anaphylaxis with cardiovascular collapse. The cardiovascular and respiratory systems are mostly involved in severe anaphylaxis cases. Severe anaphylaxis occurs most often following aquatic activities in cold water. The diagnosis is based on the clinical history together with an ice cube challenge test. The treatment is based on antihistamines, as well as on using an epinephrine auto-injector in anaphylaxis cases. Awareness on how to avoid risk factors is also crucial, particularly including a warning against immersion in water colder than 25°C and against the ingestion of very cold food. Differential diagnosis includes the different forms of chronic physical urticaria.

KEY WORDS

Cold urticaria, anaphylaxis risk, epinephrine auto injector

L'urticaire au froid acquis est une forme d'urticaire physique induit par le contact avec un environnement froid (eau, air), mais aussi avec un objet, un aliment ou une boisson froide. L'intensité de la réaction peut être très variable, allant d'une/de plusieurs plaques d'urticaire superficielles localisées/diffuses jusqu'à un choc anaphylactique. En cas d'anaphylaxie sévère, ce sont surtout les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire qui sont impliqués et ces cas surviennent majoritairement lors d'activités aquatiques en eau froide. Le diagnostic est avant tout basé sur l'histoire clinique et sur la réalisation du test au glaçon. La prise en charge se base sur la prise d'un antihistaminique et l'emploi d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline en cas de réaction anaphylactique. Une éducation aux facteurs de risque doit être également effectuée, en mettant en garde contre l'immersion dans des eaux inférieures à 25°C et l'ingestion d'aliments très froids. Le diagnostic différentiel se fait entre les différentes formes d'urticaires chroniques physiques.

What is already known about the topic?

Cold urticaria is an uncommon urticaria, affecting mainly the young population. The clinical expression is variable, ranging from simple urticaria to cardiovascular collapse, especially in case of immersion in cold water. Eating cold food or drinking cold beverage can also induce angioedema, leading to respiratory distress and potentially to death

Que savons-nous à ce propos ?

L'urticaire au froid acquis est un type d'urticaire peu fréquent mais surtout retrouvé dans la population jeune (50% ont moins de 30 ans) (1). Au-delà d'une simple urticaire, il peut également entraîner un choc anaphylactique avec éventuel arrêt cardio-respiratoire lors de l'immersion en eau froide. L'angioœdème en lien avec la consommation d'aliments froids peut également entraîner une détresse respiratoire haute allant parfois jusqu'au décès.

What does this article bring up for us?

This article explains the disease's clinical history and recalls the criteria used to confirm the diagnosis of cold urticaria. It also highlights the necessity to prescribe an epinephrine auto-injector in case of anaphylaxis risk. The differential diagnosis of chronic physical urticaria reminds us of a poorly known pathology.

Que nous apporte cet article ?

Au travers d'un cas clinique, cet article rappelle les critères permettant d'établir un diagnostic d'urticaire au froid. Il nous rappelle également l'importance de la prescription d'une trousse d'urgence avec auto-injecteur d'adrénaline en cas de risque d'anaphylaxie. La revue du diagnostic différentiel des urticaires physiques chroniques remet en mémoire une pathologie qui est souvent peu connue.

INTRODUCTION

L'urticaire au froid acquise est une pathologie qui touche surtout l'enfant et le jeune adulte. Elle fait partie du diagnostic différentiel de l'urticaire au sens large. L'incidence cumulée de l'urticaire chez le jeune enfant est évaluée entre 3,5 et 8 %, pour atteindre 16 à 24 % chez l'adolescent (2). L'histoire d'une enfant de 10 ans souffrant d'urticaire aiguë au froid sous forme de réactions anaphylactiques est présentée. Cette analyse clinique sera suivie d'une revue des diagnostics différentiels des urticaires chroniques physiques. Seront ensuite expliquées les caractéristiques principales de l'urticaire au froid, son épidémiologie, son évolution naturelle, les différents traitements à envisager.

VIGNETTE CLINIQUE

Une jeune patiente de 10 ans se présente en consultation suite à l'apparition d'une urticaire généralisée associée à de l'essoufflement et douleurs abdominales après avoir nagé dans l'océan durant l'été. En sortant de l'eau, elle a présenté un malaise et l'urticaire généralisée est apparue endéans les cinq minutes. La disparition des symptômes a été progressive sans traitement. La maman estimait la température de l'eau à 20°C

Des épisodes similaires ont eu lieu lors de nage en piscine. La température limite de l'eau qui provoque les symptômes semble être autour de 22°C

Par la suite, la patiente a également développé des épisodes d'urticaires sur les zones cutanées exposées à de l'air froid (passage dans les zones froides de magasins d'alimentation, marche à l'extérieur par temps très froid). Des symptômes respiratoires (toux sans détresse respiratoire) apparaissent à l'ingestion d'aliments très froids. L'anaphylaxie grade 3 n'apparaît que lors de l'immersion en eau froide.

Il n'y a pas de symptômes tels que de l'hyperthermie ni de douleurs articulaires associées. Il n'y a pas de phénomène de Raynaud ni d'engelures rapportés.

Les épisodes ont débuté au début de l'été et se sont ensuite multipliés pendant plusieurs mois. Néanmoins, la maman se rappelle d'un épisode d'urticaire lors de vacances de ski 6 mois plus tôt.

Au niveau de ses antécédents, la patiente est née à terme avec une évolution néonatale sans particularité. Elle a développé une hyperréactivité bronchique vers l'âge de 8 ans. Son bilan allergologique à ce moment était négatif. Elle n'a jamais présenté d'autre problème de santé. Il n'y a pas de notion d'infection particulière dans les semaines ou mois qui précèdent les épisodes d'urticaire.

Au niveau familial, la maman de la patiente est atteinte de mastocytose cutanée et d'une allergie aux acariens. Elle ne présente elle-même pas d'urticaire au froid.

Lors de la consultation, l'examen clinique de la patiente est sans particularité, elle présente une croissance harmonieuse au P50 pour le poids et P85 pour la taille. Il n'y a pas de signe de mastocytose cutanée. Il n'y a pas de développement pubertaire.

La fonction respiratoire montre l'absence de syndrome obstructif avec un Tiffeneau à 94%.

Un test au glaçon est effectué (application d'un glaçon sur la peau du bras durant 5 minutes) et a entraîné l'apparition d'une plaque d'urticaire localisée dans les 3 minutes après le retrait.

Un bilan sanguin a montré un dosage de tryptase basale normal à 3.7µgr/L (normale < 14 µgr/L), un bilan immunitaire, allergologique, un dosage du complément et un FAN normaux.

L'histoire clinique, l'absence de maladie systémique sous-jacente et le test au glaçon positif permettent de poser le diagnostic d'urticaire au froid. La patiente présente donc une urticaire au froid idiopathique avec anaphylaxie (type 3) lors de l'immersion dans des eaux froides et avec atteinte respiratoire lors de la prise d'aliments froids.

Un traitement par anti-histaminique et une trousse d'urgence avec un stylo auto-injecteur d'adrénaline a été prescrit et un écolage de son utilisation effectué.

La prise d'antihistaminique a été prônée en préventif en cas de contact avec de l'air froid. La piscine et baignade dans l'océan ont été proscrites sous 26°C, de même que les vacances de ski. Des explications ont également été données par rapport au risque avec les aliments froids, l'effort physique à l'extérieur par temps plus froid, et la nécessité de prévenir le personnel soignant en cas de chirurgie ou de traitement intraveineux.

La patiente a bien répondu à la prise d'un antihistaminique en préventif durant l'hiver avant chaque sortie par temps froid. Elle présente parfois une urticaire très localisée sur les zones cutanées exposées mais sans autre complication et de résolution rapide (15 minutes) Elle garde une urticaire de contact dès qu'elle touche de l'eau froide de manière accidentelle. Elle ne pratique pas de sport à l'extérieur en période hivernale. Elle n'a jusqu'à présent, jamais dû employer un auto injecteur d'adrénaline.

DISCUSSION

L'urticaire est une éruption superficielle faite de papules œdémateuses prurigineuses, fugaces, migratoires, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre et pouvant confluer en larges plaques géographiques. Lorsque l'atteinte est sous cutanée ou muqueuse, on parle d'angioœdème. L'urticaire peut être classée en urticaire aiguë si elle dure moins de 6 semaines et en chronique si les symptômes apparaissent de manière quotidienne ou quasi quotidienne sur une durée de plus de 6

semaines. Les origines sont multiples. Nous allons ici nous intéresser plus particulièrement aux urticaires chroniques et à leurs étiologies (3,4).

L'urticaire chronique est subdivisée en urticaires spontanées, urticaires inductibles et urticaires associées à des atteintes syndromiques.

A. URTICAIRE CHRONIQUE SPONTANÉE

Comme dans les urticaires aiguës, l'urticaire chronique peut être induite par des infections

virales, parasitaires, la prise de médicaments ou d'aliments. Malgré une anamnèse fouillée, l'origine n'est pas toujours retrouvée. On parle alors d'urticaire idiopathique.

B. URTICAIRE CHRONIQUE INDUCTIBLE (TABLEAU 1)

Dans cette catégorie, nous retrouvons le dermatographe urticarien, **l'urticaire au froid**, l'urticaire à la chaleur, l'urticaire retardé à la pression, l'urticaire solaire, l'urticaire/angioœdème vibratoire, l'urticaire cholinergique et l'urticaire aquagénique.

TABLEAU 1. Les urticaires chroniques inductibles

Dermatographe urticarien	Papules urticariennes se développant sur les zones de friction de la peau, le plus souvent de manière linéaire. Apparition en quelques minutes et disparition en 30 minutes
Urticaire au froid	Sur zones cutanées ou muqueuses exposées au froid (air froid, eau froide, ingestion aliment froid). Risque d'anaphylaxie
Urticaire à la chaleur	Sur zones cutanées ou muqueuses exposées à la chaleur. Également risque de réaction généralisée. Très rare
Urticaire retardée à la pression	Lésions œdémateuses et douloureuses apparaissant plusieurs heures après l'arrêt de la pression et pouvant durer jusqu'à 48H. Surtout sur régions palmoplantaires, dos et siège.
Urticaire solaire	Lésions urticariennes sur les zones exposées, visage et dos des mains le plus souvent épargnés. Apparition en quelques minutes et disparition minimum 30 minutes après la fin de l'exposition.
Urticaire/Angioœdème vibratoire	Atteinte très rare, lésions urticariennes endéans les quelques minutes sur les zones soumises aux vibrations
Urticaire cholinergique	Micro papules érythémateuses surtout sur le tronc, déclenchées par l'effort, apparaissant en quelques minutes et disparaissant maximum 30 minutes après l'arrêt du stimulus. Angioœdème et manifestations systémiques exceptionnels
Urticaire aquagénique	Très rare, localisée à la zone ayant été en contact avec l'eau, quelle que soit la température de celle-ci. Régression en moins d'1 heure, pas de symptômes généraux

C. L'URTICAIRE ASSOCIÉE À DES ATTEINTES SYNDROMIQUES (TABLEAU 2) (5)

Il s'agit d'urticaires associées à des maladies systémiques telles la Maladie de Still, Le syndrome

d'hyper Ig D et le syndrome auto inflammatoire familial au froid

TABLEAU 2. Les urticaires associées à des atteintes syndromiques

Maladie de Still	Polyarthrite juvénile, urticaire plutôt péri articulaire évoluant par poussée, en association avec des poussées de fièvre et une altération de l'état général
Syndrome d'hyper Ig D	Urticaire chronique dès la première année de vie avec arthralgies, douleurs abdominales, polyadénopathie et syndrome inflammatoire. Présence d'une élévation polyclonale des Ig D au niveau sanguin
Syndrome auto-inflammatoire familial au froid	Mutation génétique, pouvant être sporadique ou familiale autosomique dominante : spectre allant de l'urticaire au froid chronique simple au syndrome CINCA (chronic infantile neurological cutaneous inflammatory disease) avec urticaire néonatal associé à un syndrome dysmorphique, un déficit multi sensoriel et un retard de développement

L'URTICAIRE AU FROID ACQUIS

L'urticaire au froid acquis est **une urticaire chronique inductible**, peu fréquente et qui peut être idiopathique ou secondaire. La prévalence de l'urticaire au froid acquise idiopathique est mal connue (6), et son évolution peut être variable. Elle atteint plutôt les enfants et jeunes adultes, avec une prédominance féminine. Un terrain atopique sous-jacent (46% des

cas) (7) est plus souvent retrouvé que dans les autres formes d'urticaire chronique. Les poussées d'urticaire et/ou d'angioœdème sont induites par le contact avec de l'eau, de l'air ou des surfaces froides (surtout lors du réchauffement de la surface cutanée qui suit le contact) et également à la prise d'aliments froids. Une classification de la réaction en 3 types a été proposée par Wanderer *et al.* en 1986 (tableau 3) (8).

TABLEAU 3. CLASSIFICATION DE L'URTICAIRE AU FROID SELON WANDERER *ET AL* (8)

Type 1	Urticaire uniquement au niveau des zones de contact avec le froid
Type 2	Urticaire généralisée mais sans association avec des symptômes cardio-vasculaires ou respiratoires
Type 3	Urticaire avec signe d'anaphylaxie généralisée

On estime le risque d'anaphylaxie à 33%. Il se présente surtout en cas d'immersion dans de l'eau froide (9,10). C'est le système cardiovasculaire qui est le plus fréquemment atteint suivi par le système respiratoire (dyspnée, sibilances) et gastro-intestinal (vomissements, douleurs abdominales). Le risque d'anaphylaxie est également majoré en cas de symptômes oro-pharyngés lors du contact avec des aliments froids.

L'évolution peut être chronique avec une durée moyenne avant résolution des symptômes de 5 ans. Dans le cas d'une urticaire au froid acquise secondaire, les manifestations sont moins intenses et sont en lien le plus souvent avec une infection virale (EBV, Hep B, Hep C, HIV, syphilis), certaines prises médicamenteuses et une thyroïdite auto-immune.

Le diagnostic se pose par la réalisation d'un test au glaçon (11) : on applique un glaçon durant 5,10 et 15 min sur l'avant-bras. Le test est considéré comme positif si une plaque d'urticaire apparaît sur cette zone dans les 10 minutes qui suivent le retrait du glaçon. Celle-ci s'accompagne d'un prurit et/ou d'une sensation de brûlure locale. Ce test a une sensibilité de 90% et une spécificité de 100%. Le test d'immersion dans un bain d'eau froide ou le test d'exposition en condition réelle sont à éviter car à risque d'anaphylaxie

Le traitement est basé sur 3 points (12-15):

a/ traitement préventif : en cas d'exposition attendue au froid, un antihistaminique est donné en préventif. La dose peut être multipliée jusqu'à 4 fois si la protection n'est pas effective. L'omalizumab, un anti-Ig E, pourrait être une option pour les cas réfractaires aux autres thérapeutiques.

b/ traitement curatif : en cas d'anaphylaxie grade 1 (urticaire et /ou angioœdème sans autre symptôme), un antihistaminique doit être proposé. En cas de réaction anaphylactique plus sévère, il faut avoir recours à un stylo auto-injecteur d'adrénaline.

Ce stylo doit faire partie de la trousse d'urgence de toute personne :

- ayant déjà eu un épisode d'anaphylaxie ;
- pour qui le seuil déclenchant de température est élevé ;
- pour qui le test au glaçon a été très rapidement positif (facteur de risque de réaction sévère) ;
- si l'exposition au froid est inévitable.

c/ éducation thérapeutique :

- pas de natation dans des eaux dont la température est inférieure à 25°C ;
- éviter la consommation de boissons ou aliments froids ;
- en cas de chirurgie, prévenir le chirurgien et l'anesthésiste de manière à éviter un refroidissement trop important durant l'intervention ;
- en cas de nécessité de perfusion intraveineuse, prévenir le médecin afin d'éviter la perfusion de liquide froid. Les intra musculaires et les injections sous-cutanées peuvent également entraîner une réaction mais en général dans une moindre mesure que les perfusions intraveineuses ;
- éducation à l'utilisation d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline.

CONCLUSIONS

L'urticaire au froid acquis idiopathique est une urticaire chronique inductible caractérisée par une éruption de plaques urticariennes et/ou d'angioœdème en lien avec une exposition au froid et qui peut être associée à des manifestations systémiques allant jusqu'à l'anaphylaxie et ce surtout pour les immersions en eau froide. Une atteinte oro-pharyngée suite à la prise d'aliments froids peut également se produire et entraîner une détresse respiratoire haute. Les symptômes apparaissent lors de la période de réchauffement de la peau. Le diagnostic se fait par un test au glaçon positif. La

prévention consiste à éviter les expositions au froid. Un traitement par antihistaminique en préventif peut être efficace. En cas de non réponse, un traitement à base d'omalizumab, un anti-Ig E, peut être testé. Le traitement de la crise est basé sur l'emploi d'antihistaminiques et si présence de signes d'anaphylaxie, d'un stylo auto injecteur d'adrénaline. Le diagnostic différentiel doit envisager les formes d'urticaires chroniques physiques inductibles.

RÉFÉRENCES

1. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E. Clinical features and natural history of acquired cold urticarial in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1405.
2. Boralevi F, Léauté-Labrèze C. Urticaire de l'enfant. *Rev Fr Allergol.* 2009 ; 60(6) : 476-483.
3. Borelmevi F, Léauté-Labrèze C. Urticaire de l'enfant. *Rev Fr Allergol.* 2020 ;
4. Hamel-Teilac D. Les urticaires chroniques de l'enfant. *Rev fr Allergol Immunol.* 2004; 44:108-111.
5. Chhavi G, Healy C, Alan A. Familial atypical cold urticarial: description of a new hereditary disease. *J allergy clin immunol.* 2009;124: 1246-1250.
6. Alangari A., Twarog F., Shih M., Schneider L. Clinical Features and Anaphylaxis in Children with Cold Urticaria. *Pediatrics.* 2004; 113(4):e313-7.
7. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz B. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. *1996; 47 (7):510-514.*
8. Wanderer A, Grandel K, Wasserman R, Farr R. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticarial syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticarial. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78: 417-23.
9. Shamir K, Browne G, Beltrani V, Bielory L. Temperature-dependent, Aquagenic Urticaria/anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 17(2): S124.
10. Ercan N., Ozmen S., Bostanci I. A rare case of localized aquagenic urticaria in a preschool child, including a literature review. *Rev Fr Allergol.* 2019; 59:411-414.
11. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, *et al.* Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol.* 1998;134:106.
12. Boyce J. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(6):1415-1418.
13. Kanokvalai Kulthanan, MD,^a Saowalak Hunnangkul, PhD,^b Papapit Tuchinda, MD,^a Leena Chularojanamontri, MD,^a Pancharas Weerasubpong, MD, *et al.* Treatments of cold urticaria: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1311-31.
14. Choi P, Hartog N. Use of Omalizumab In Cold Urticaria Refractory To Therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 ; 145(2) AB200.
15. A. DU-Thanh Algorithme thérapeutique des urticaires physiques. *Rev Fr Allergol.* 2018 ;58 :170-173.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Quelle que soit l'origine de la symptomatologie, dès qu'il y a un risque d'anaphylaxie, un auto injecteur d'adrénaline doit être prescrit.
- Le diagnostic bien conduit d'une urticaire idiopathique acquise au froid permet une prise en charge efficace et une prévention d'accident mortel.

AFFILIATIONS

1. Pédiatre immuno allergologue, service de pédiatrie, Clinique St Pierre, B-1340 Ottignies
2. Dermatologue, service de dermatologie, B- 1340 Ottignies
3. Pédiatre, service de pédiatrie, Clinique St Pierre, av Fabiola 9, 1340 Ottignies

CORRESPONDANCE

DR NATHALIE BILEM
Clinique St Pierre
Service de Pédiatrie
Avenue Fabiola 9, 1340 Ottignies
Nathalie.bilem@cspo.be

daflon[®] 500 MICRONISÉ

Soulage rapidement les symptômes de la maladie veineuse chronique¹



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



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

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

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



Dermatomyosite à anticorps anti-SAE 1/2 dans le décours d'un traitement par adalimumab : à propos d'un cas

Léa Frisson¹, Cédric Mahiat¹, Pauline Richez², Liliane Marot³, Henri Colin¹, Philippe D'Abadie⁴, Julie Lelotte⁵, Jean Cyr Yombi¹, Halil Yildiz¹

Anti-SAE ½ antibody-associated dermatomyositis on adalimumab treatment: a case report

Dermatomyositis (DM) is an autoimmune inflammatory disorder affecting the skin and muscles, whose etiology is often unknown. While DM induced by biological agents like anti-tumor necrosis factor-alpha agents is uncommon, this disorder is mainly seen in patients with autoimmune disorders or underlying neoplasms. We report the case of a 57-year-old female patient who developed DM with anti-small ubiquitin-like modifier-1 activating enzyme (anti-SAE 1/2) antibodies following an adalimumab treatment on account of refractory hidradenitis suppurativa. Our patient presented typical cutaneous findings consisting of heliotrope rash, Gottron papule, arthralgia, joint swelling, proximal muscle weakness, and dysphagia. Laboratory studies showed mild inflammatory syndrome, polyclonal hypergammaglobulinemia, hypoalbuminemia, high LDH levels, yet normal CK, AST, and ALT levels. Myositis-specific antibody assay was found to be positive for anti-SAE 1/2 antibodies. The electromyogram (EMG) and muscle biopsy revealed inflammatory myopathy. Systemic corticosteroid therapy was initiated. As a result, the patient's joint pain and muscle strength both improved following 7 days of treatment. A clinical recurrence of the pathology occurred during the gradual regression of corticosteroid therapy, requiring the initiation of azathioprine with both good clinical and biological responses.

KEY WORDS

Dermatomyositis, tumor necrosis factor alpha inhibitors (anti-TNF-alpha agents), adalimumab

La DM est une maladie inflammatoire auto-immune touchant la peau et les muscles, dont l'étiologie reste souvent inconnue. Les DM induites par des agents biologiques comme les inhibiteurs *du tumor necrosis factor alpha* sont rares, décrites principalement chez des patients souffrant d'affections auto-immunes ou de néoplasies sous-jacentes. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 57 ans, développant une DM à anticorps anti-SAE 1/2 suite à un traitement par adalimumab instauré dans le cadre d'une maladie de Verneuil réfractaire. Notre patiente présentait des lésions cutanées typiques (rash héliotrope, papules de Gottron), des arthralgies, des gonflements articulaires, une faiblesse musculaire proximale et une dysphagie. La biologie montrait un faible syndrome inflammatoire, une hypergammaglobulinémie polyclonale, une hypoalbuminémie, des LDH élevés, des CK, GOT et GPT normales. Les anticorps spécifiques des myosites reviennent positifs pour les anticorps anti-SAE 1/2. L'EMG et la biopsie musculaire montrent une myopathie inflammatoire. Une corticothérapie systémique a été démarrée, avec une amélioration des douleurs articulaires et de la force musculaire après 7 jours. Une récurrence clinique de la pathologie survient lors de la dégression de la corticothérapie, nécessitant l'instauration d'un traitement par azathioprine avec une bonne réponse clinique et biologique.

ABRÉVIATIONS

Dermatomyosite =DM, tumor necrosis factor alpha=TNFalpha, small ubiquitin-like modifier activating enzyme =SAE, lactates déshydrogénases =LDH, créatine kinase =CK, glutamic oxaloacetic transaminase =GOT, glutamic pyruvic transaminase =GPT, électromyographie =EMG, polyarthrite rhumatoïde =PR, spondylarthrite ankylosante =SA, facteur anti-nucléaire =FAN, synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite =SAPHO, National Institute for Health and Care Excellence =NICE, lupus érythémateux disséminé =LED.

What is already known about the topic?

DM is an inflammatory myopathy affecting the skin and muscles, whose etiology is often unknown. In 20% of cases, myositis-specific antibodies are observed (1). Drug-related DM has well-known causes, with over half of the cases being secondary to hydroxyurea (2). In contrast, DM following a treatment with anti-TNF alpha agents is rather rare.

What does this article bring up for us?

When confronted with symptoms suggestive of DM in a patient treated with an anti-TNF-alpha agent, as demonstrated in our case report, such drugs must be considered as potential etiological agents. Any other etiology, in particular a neoplasm, must first be excluded. In the absence of compatible clinical symptoms, testing myositis-specific antibodies should be avoided. In most cases, adalimumab discontinuation is required to facilitate symptom regression. Given the growing use of anti-TNF-alpha agents, the clinician should be aware of this kind of complication.

Que savons-nous à ce propos ?

La DM est une myopathie inflammatoire touchant la peau et les muscles, dont l'étiologie est le plus souvent inconnue. Dans 20% des cas, des anticorps spécifiques des myosites sont mis en évidence (1). Les causes médicamenteuses de DM sont bien connues et dans plus de la moitié des cas l'hydroxyurée est mise en cause (2). Les DM suite à un traitement par un inhibiteur du TNFalpha sont rares.

Que nous apporte cet article ?

Face à des symptômes évocateurs d'une DM chez un patient traité par un inhibiteur du TNFalpha, notre cas démontre la nécessité d'évoquer l'inhibiteur du TNFalpha comme agent étiologique. Toute autre étiologie, en particulier néoplasique, doit d'abord être exclue. En l'absence d'une clinique compatible, les anticorps spécifiques des myosites ne doivent pas être recherchés. L'arrêt de l'adalimumab sera le plus souvent nécessaire afin de permettre la régression des symptômes.

Étant donné l'utilisation grandissante des inhibiteurs du TNFalpha, le clinicien doit rester attentif au développement de ce genre de complications.

INTRODUCTION

La dermatomyosite (DM) est une maladie inflammatoire auto-immune touchant la peau et les muscles. Elle se caractérise sur le plan clinique par un rash héliotrope, des papules de Gottron, une faiblesse musculaire proximale, des myalgies et des arthralgies (2). On peut observer un rash en V de la poitrine, des épaules et du cou et des télangiectasies périungéales (3). Elle est plus fréquente chez la femme et touche en moyenne 21,42/100.000 personnes, avec une moyenne d'âge d'apparition de 47,9 ans (4). Le diagnostic se base sur la biologie (élévation des CK, GOT/GPT, LDH et CRP), les anticorps spécifiques des myosites, l'EMG et la biopsie musculaire (gold-standard). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire est également fréquemment utilisée. Elle est toujours pathologique dans les myopathies inflammatoires, en séquence T1 et STIR (suppression du signal de la graisse) respectivement pour la mise en évidence de l'atrophie musculaire et pour la détection de l'inflammation. En pratique, elle est surtout utilisée pour le diagnostic différentiel avec une myosite à inclusion (infiltration graisseuse prédominante) et pour le guidage des biopsies musculaires. Elle est également utile dans le suivi évolutif de la maladie et permet de distinguer une rechute de la DM d'une myopathie cortisonique (5). Dans plus de 80% des cas, le FAN est positif (4).

Il existe 4 groupes de myosites, les plus fréquentes sont les myosites à anticorps antisynthétases anti-Jo1, appartenant au groupe des syndromes des anti-synthétases (4, 6, 7). Les DM constituent un autre groupe de myosites, se distinguant par des anticorps

anti-Mi2, anti-NXP2, anti-TIF1 ou encore anti-SAE (6, 7). Dans une étude japonaise (8), des anticorps anti-SAE sont identifiés chez 3% des patients. Dans les groupes européens, on retrouve cet anticorps dans 6 à 8% des cas de DM (9). Chez ces patients, on retrouve plus fréquemment un rash violacé diffus, une faiblesse musculaire modérée et une dysphagie (8, 9). Les manifestations cutanées apparaissent en moyenne 3,5 mois avant les manifestations musculaires. (8, 9). L'âge du diagnostic est généralement plus élevé par rapport aux autres cas de DM.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé inhibant le TNF-alpha, une protéine impliquée dans le processus d'inflammation, notamment l'activation des macrophages, le relargage de cytokines et le recrutement des neutrophiles. Les inhibiteurs du TNF-alpha sont l'un des principaux traitements ciblés de nombreuses maladies inflammatoires comme la PR, la SA ou la maladie de Crohn. Le développement d'une DM suite à un traitement biologique tel qu'un anti-TNFalpha est rare (10). Les DM secondaires à des médicaments sont, dans plus de 50% des cas, dues à l'hydroxyurée (2).

Nous décrivons un cas de DM à anticorps anti-SAE 1/2 induite par un inhibiteur du TNFalpha, l'adalimumab, administré depuis 3 ans dans le cadre du traitement d'une maladie de Verneuil. Le but de cet article est de décrire un événement indésirable peu connu d'un médicament utilisé dans de nombreuses affections, dont la maladie de Verneuil réfractaire. Nous profiterons également de cette observation pour faire un rappel des recommandations concernant la prise en charge globale des maladies auto-immunes

survenant dans le décours d'un traitement par un inhibiteur du TNFalpha.

OBSERVATION CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 57 ans, connue pour une maladie de Verneuil réfractaire traitée par adalimumab depuis janvier 2017. Depuis 4 mois, la patiente décrit une altération de son état général avec une perte de poids de 20kg objectivée, une perte d'appétit, l'apparition de lésions pustuleuses des paumes des mains, des plantes de pied, du dos, des épaules et du périnée, des arthralgies diffuses, des gonflements articulaires des coudes et des doigts, une faiblesse musculaire proximale et une dysphagie. Parmi ses antécédents, nous notons une arthrose cervicale, une hypothyroïdie, une dépression ainsi qu'une BPCO gold II de score CAT 9 de classe A.

Un bilan radiologique des poignets et des genoux n'a pas montré d'arthrose significative, en dehors d'une arthrose trapézo-scaphoïdienne droite. Dans le but d'exclure un syndrome SAPHO, une scintigraphie osseuse a été réalisée et n'a pas montré de foyer d'ostéite ni d'image de synovite. La patiente est vue en rhumatologie dans une autre institution, une biologie met en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale et un FAN positif à 1/2560 avec anti-ADN natifs. La première hypothèse est celle d'un processus auto-immun et l'adalimumab est stoppé en août 2020 pour une suspicion de psoriasis paradoxal induit par l'adalimumab.

La patiente se présente dans notre institution fin août 2020 pour un bilan d'altération de l'état général et une perte de poids de 20 kg. A l'examen clinique, la patiente est afebrile. A l'examen cutané, on remarque un rash héliotrope, papules de Gottron en regard des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales, pustulose palmo-plantaire et dorsale, sclérodactylie, livedo des cuisses.

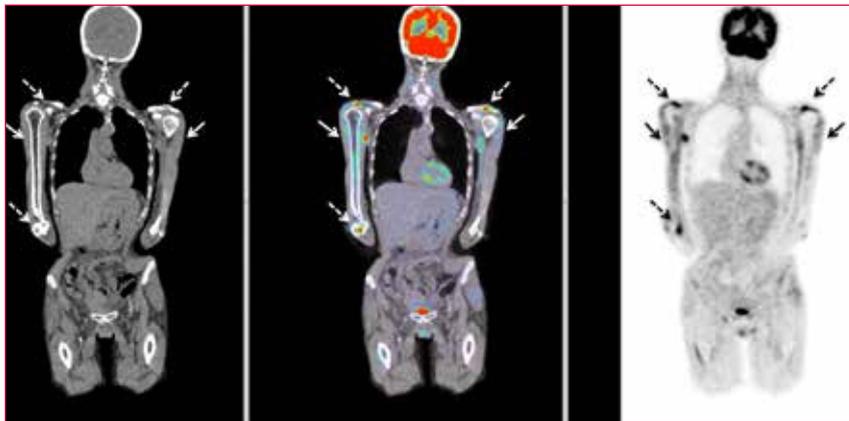
On note la présence d'adénopathies cervicales, sus claviculaires et inguinales, de douleur à la palpation et la mobilisation des coudes et des genoux, et d'une faiblesse musculaire proximale (manœuvre de Gowers positive). Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Le traitement de la patiente est le suivant : duloxétine, lévothyroxine et etoricoxib.

La biologie montre un faible syndrome inflammatoire (CRP à 18,8 mg/L (<5 mg/L)), une hypergammaglobulinémie polyclonale (gammaglobulines élevées à 28,56% (11,10-18,80%), IgA à 7,07 g/L (0,7-4 g/L), IgG à 28,3 g/L (7-16 g/L)), une hypoalbuminémie (albumine à 28,72 g/L (34-52 g/L)), un FAN élevé à 1/1280 (<1/80), des anticorps anti-dsDNA élevés à 11UI/ml (<10 UI/ml). Un dosage des anticorps spécifiques des myosites est demandé. Le reste du bilan auto-immun comprenant les IgG4, cryoglobuline, anticoagulants du lupus, facteur rhumatoïde, agglutinines froides, ANCA et anticorps anti-MPO/PR3 s'avère négatif. Les LDH sont élevées à 394 U/L (<250 U/L), les CK/GOT/GPT sont normales. Le reste de la biologie est sans particularité.

Des biopsies de lésions pustuleuses de l'épaule gauche ne donnent aucun argument en faveur d'une connectivité, au niveau de la main droite la biopsie ne permet pas d'exclure une connectivité au sens large. Le lupus band test effectué sur ces prélèvements revient positif en peau saine et en peau lésée, ce qui ne permet pas d'orienter le diagnostic.

Plusieurs examens complémentaires sont réalisés au sein du service de dermatologie et de médecine interne générale afin d'affiner le diagnostic et de réaliser un bilan étiologique du processus auto-immun. Un scanner thoracique ne montre pas de processus expansif. Le PET-scanner montre de multiples foyers hypermétaboliques inflammatoires cutanés et articulaires ainsi qu'une atteinte des muscles du tronc (Figure 1). Une EMG démontre une atteinte myogène nécrosante du deltoïde droit et du biceps brachial droit, qui plaide en faveur d'une DM et motive la réalisation d'une biopsie musculaire.

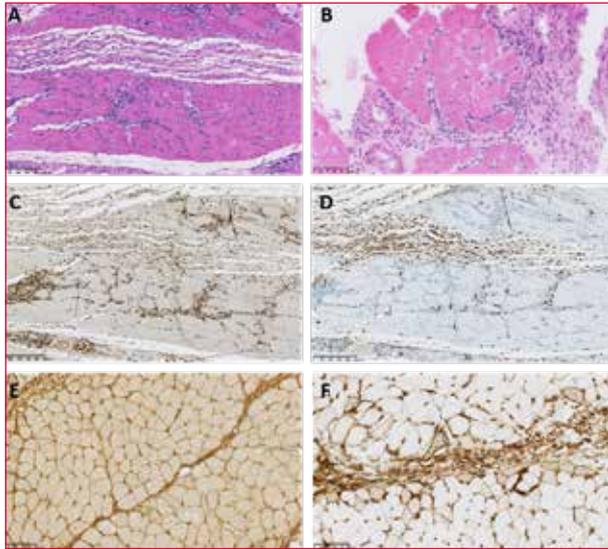
FIGURE 1 : 18F-FDG PET/CT



FDG PET/CT (respectivement CT scan, PET/CT fusionné et PET) en coupe coronale. Multiples foyers hypermétaboliques musculaires (flèches pleines) et articulaires (flèches pointillées).

Le dosage des anticorps spécifiques des myosites revient positif pour les anticorps anti-SAE 1/2. La biopsie musculaire montre une myopathie inflammatoire, avec un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire, périvasculaire et endomysial (Figure 2). Le diagnostic de DM est donc confirmé.

FIGURE 2 : BIOPSIE MUSCULAIRE. ANALYSE HISTOLOGIQUE.



Les examens histologiques sont assez similaires en paraffine et en coupe congelée, montrant une inflammation endomysiale et périmysiale dense, avec des fibres nécrotiques clairsemées (A, paraffine HE, x100 et B, HE congelées, x200). Les cellules T prédominent dans l'endomysium (C, CD3, x100) et les macrophages dans le périmysium (D, CD68, x100). Un nombre élevé de fibres montre une coloration sarcolemmique pour MCH I (E, HLA-ABC, x200) et quelques-unes, dans la région périfasciculaire, pour MCH II (F, HLA-DR, x200).

Une corticothérapie systémique est démarrée en hospitalisation par méthylprednisolone 32mg/j, une amélioration des douleurs articulaires et de la force musculaire est remarquée après 7 jours de traitement. La patiente est sortie d'hospitalisation avec une amélioration de sa symptomatologie et un schéma dégressif de corticothérapie. Une récurrence clinique de la pathologie survient lors de la dégression de la corticothérapie à 4mg/j, instauration d'un traitement par azathioprine avec une bonne réponse clinique et biologique.

DISCUSSION

Depuis plusieurs années, les agents biologiques comme l'adalimumab sont devenus courants dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires. Leur utilisation n'est pas sans risque. En effet paradoxalement, ils peuvent induire des phénomènes auto-immunitaires (anticorps

anti-nucléaires, anticorps anti-dsDNA, psoriasis paradoxal, LED, vasculites, ...). Notons que le diagnostic de LED n'a ici pas été retenu malgré un lupus band test positif car une positivité en peau saine et en peau lésée n'est pas spécifique en zone exposée au soleil (20% des sujets sains présentent un lupus band test positif en zone exposée au soleil (11)).

Le diagnostic est celui d'une DM à anticorps anti-SAE 1/2 potentiellement induite par le traitement par adalimumab pris entre janvier 2017 et août 2020 dans le cadre d'une maladie de Verneuil réfractaire. La biopsie musculaire (gold-standard) montre une myosite inflammatoire. Ce diagnostic a été retenu après exclusion des autres causes possibles en particulier les causes néoplasiques, le PET-scanner et le CT-scanner thoracique étant non-contributifs. L'IRM musculaire aurait pu être réalisée pour appuyer le diagnostic de DM. En effet, certaines lésions inflammatoires isolées sans infiltration graisseuse, qui sont plus fréquemment observées dans la DM que dans les autres myopathies inflammatoires, sont mieux visualisées à l'IRM. De plus, d'autres éléments visualisés grâce à l'IRM musculaire semblent spécifiques à la DM comme les collections liquidiennes ou les calcifications sous-cutanées et intermusculaires (5).

Nous notons la présence de CK normales. L'augmentation des enzymes musculaires est habituellement reconnue comme un critère diagnostic des myopathies inflammatoires (12). Ainsi en présence d'une clinique compatible, d'une biopsie musculaire et d'une EMG positive mais de CK normaux, le 119^{ème} groupe de travail international de l'European Neuromuscular Center (ENMC) qualifie notre cas de « DM probable » (12).

Dans le cas des DM à anticorps anti-SAE, l'augmentation des CK est retrouvée seulement chez 40% des patients. Cette particularité peut être attribuée à l'installation parfois tardive des symptômes musculaires chez ces patients ou bien à l'impact d'un éventuel traitement par corticoïdes instauré avant le dosage des enzymes (13).

L'adalimumab est administré dans les cas modérés à sévères de maladie de Verneuil, après échec des antibiotiques oraux (14). Les effets secondaires les plus fréquemment décrits de l'adalimumab dans la maladie de Verneuil sont l'aggravation de la pathologie, les nasopharyngites et les céphalées. D'après le rapport du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de 2018 au Royaume-Uni, l'adalimumab possède un effet positif, statistiquement et cliniquement significatif, sur la qualité de vie des patients traités (15). Les pathologies auto-immunes dues aux inhibiteurs du TNFalpha sont rares, les plus couramment rencontrées sont le psoriasis paradoxal, les vasculites cutanées, le LED et les pneumopathies interstitielles (16, 17). Les DM représentent moins de 1% des maladies auto-

immunes induites par les inhibiteurs du TNFalpha (18).

En 2014, une étude rapportait 20 cas de myopathies inflammatoires durant un traitement par inhibiteur du TNFalpha, depuis 12 mois en moyenne (4). Les patients souffraient de pathologies auto-immunes sous-jacentes (PR, SA, Crohn, ...) et/ou de néoplasies qui pourraient prédisposer au développement de DM, ce qui n'est pas le cas de notre patiente (2, 4, 16). Les inhibiteurs du TNFalpha les plus souvent incriminés sont l'infliximab et l'etanercept (4, 16). En 2016, une revue de la littérature décrivait 12 cas de DM dans le décours d'un traitement par un inhibiteur du TNFalpha (18). Une amélioration des symptômes après l'arrêt de l'inhibiteur est remarquée dans la plupart des cas (16). Nous notons que la durée moyenne du traitement anti-TNFalpha avant l'apparition de la DM est de 12 mois, or notre patiente ne développe la pathologie qu'après plus de 3 ans (4). Notre revue de la littérature ne signale aucun cas de DM suite à un traitement par l'adalimumab dans le cadre de la maladie de Verneuil.

La relation de causalité entre la DM et l'adalimumab reste difficile à établir, en raison notamment de l'association fréquente de plusieurs pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires chroniques. Par exemple, plusieurs publications ont pu établir un lien probable entre la DM et la PR (2). Actuellement, aucune étude ne fait état d'un lien avec la maladie de Verneuil.

Il faut également évoquer la possibilité d'un syndrome de chevauchement. La myosite de chevauchement est un sous-type de myosite dans lequel la myosite est accompagnée d'un signe clinique et/ou d'un auto-anticorps caractérisant une autre pathologie auto-immune, principalement le LED, la sclérodermie et le syndrome de Gougerot-Sjögren (18). Les auto-anticorps retrouvés dans ces myosites de chevauchement sont les anti-Ro52 (30% des cas), anti-Ro60, anti-SSA, anti-SSB, anti-Ku, anti-PM-Scl et anti-mitochondrie (1). Ces anticorps n'ont pas été retrouvés chez notre patiente.

La littérature rejoint nos observations concernant les anticorps anti-SAE 1/2. En effet, plusieurs revues décrivent un âge plus avancé au diagnostic, des manifestations cutanées précédant de 3,5 mois les manifestations musculaires et une dysphagie fréquente (8, 9). Ces caractéristiques correspondent à celles que présentait notre patiente. Les anti-SAE sont des anticorps qualifiés de spécifiques des DM (9). En effet, ils sont retrouvés exclusivement chez des patients souffrant de DM. Une étude japonaise comparant des sujets atteints de DM et des sujets sains n'a retrouvé aucun sujet sain présentant des anti-SAE (8).

L'immunogénicité des inhibiteurs du TNFalpha a déjà été plusieurs fois étudiée. Après exposition à ces molécules, on peut retrouver un FAN élevé, des anti-dsDNA, des anticorps antiphospholipides ou encore

des anticorps dirigés contre l'agent biologique. L'adalimumab semble être l'inhibiteur du TNFalpha le moins immunogène (10).

Enfin, l'identification des anticorps spécifiques des myosites est utile au diagnostic, à la prise en charge et au pronostic des DM. D'après plusieurs publications, les DM à anticorps anti-SAE répondent bien aux corticoïdes systémiques (8, 9), ce qui fut le cas de la patiente.

CONCLUSION

Nous décrivons un cas de DM à anticorps anti-SAE 1/2 induite par l'adalimumab. Notre patiente remplit tous les critères cliniques, biologiques et histologiques associés à cette pathologie. L'arrêt de l'adalimumab ainsi que l'ajout d'une corticothérapie systémique ont été nécessaires à la régression des lésions.

Ce cas démontre un effet secondaire rare mais sévère de l'adalimumab. Il s'ajoute à la famille des effets secondaires auto-immuns des anti-TNFalpha, comme le psoriasis paradoxal, le LED ou les vasculites. Ceux-ci doivent être reconnus car il existe un traitement accessible et efficace. En cas de pathologie auto-immune modérée (cutanée, articulaire, AEG), l'arrêt de l'agent biologique doit suffire à la résolution des symptômes. En cas de pathologie plus sévère (atteinte d'organes), l'ajout de corticoïdes voire d'immunosuppresseurs doit être envisagé (16). La réponse aux corticoïdes est généralement bonne dans les DM induites par des médicaments (18).

Nous ne pouvons pas affirmer avec certitude le lien de causalité direct entre le traitement par adalimumab et le développement d'une DM. Cependant, l'inhibiteur du TNFalpha est probablement un facteur précipitant de la DM, comme le suggèrent certaines études (2, 3, 16). En effet, la plupart des patients qui développent des DM ou d'autres pathologies auto-immunes dans le décours d'un traitement par inhibiteur du TNFalpha souffrent de maladies sous-jacentes à caractère auto-immun ou inflammatoire qui pourraient les prédisposer à la survenue d'une DM. Plusieurs hypothèses ont déjà été émises quant aux conséquences de l'inhibition du TNFalpha sur les mécanismes immunitaires du corps humain, notamment l'augmentation de l'interféron de type 1 ou la perturbation du système de l'apoptose (3). Celles-ci doivent encore être confirmées.

Face à des symptômes évocateurs d'une DM chez un patient traité par un inhibiteur du TNFalpha, il est nécessaire d'évoquer l'inhibiteur du TNFalpha comme agent étiologique. Toute autre étiologie, en particulier néoplasique, doit d'abord être exclue. Étant donné l'utilisation grandissante des inhibiteurs du TNFalpha, le clinicien doit rester attentif au développement de ce genre de complications.

RÉFÉRENCES

1. Allenbach Y, Benveniste O. Autoantibody profile in myositis. *Rev Med Interne*. 2014;35(7):437-43. doi:10.1016/j.revmed.2013.12.006
2. Seidler AM, Gottlieb AB. Dermatomyositis induced by drug therapy: a review of case reports. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):872-80. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.034
3. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Kim B, Werth VP, Dunham J. Tumor Necrosis Factor Inhibitor-Associated Dermatomyositis. *Archives of Dermatology*. 2010;146(7):780-4. doi: 10.1001/archdermatol.2010.142
4. Brunasso AMG, Aberer W, Massone C. New Onset of Dermatomyositis/Polymyositis during Anti-TNF-alpha Therapies: A Systematic Literature Review. *The Scientific World Journal*. 2014;179180 : (9 pages). doi: 10.1155/2014/179180
5. Dion E, Chérin P. Apport de l'IRM musculaire dans les myopathies inflammatoires. *La Revue de Médecine Interne*. 2004;25(6):435-41. doi: 10.1016/j.revmed.2004.01.021
6. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, *et al.* Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018;75(12):1528-37. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2598
7. De Greef A, Marot L, Yildiz H, Baeck M. Dermatomyositis with anti-TIF1-γ antibodies. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018227574. Published 2018 Oct 7. doi:10.1136/bcr-2018-227574
8. Ge Y, Lu X, Shu X-M, Peng Q, Wang G. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep*. 2017;7(188):1-8. doi: 10.1038/s41598-017-00240-6
9. Alenzi FM. Myositis Specific Autoantibodies: A Clinical Perspective. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:9-14. doi: 10.2147/oarr.S231195
10. Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V, Battellino M, *et al.* Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2013;12(7):703-8. doi: 10.1016/j.autrev.2012.10.021
11. Merola J. Overview of cutaneous lupus erythematosus. UpToDate (en ligne). 2019 (consulté le 30 septembre 2020). Disponible: https://www.uptodate-com.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/contents/overview-of-cutaneous-lupus-erythematosus?search=lupus%20band%20test&source=search_result&selectedTitle=1~150&usag_e_type=default&display_rank=1#H538170199.
12. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, *et al.* 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2004;14(5):337-45. doi:10.1016/j.nmd.2004.02.006
13. Peterson LK, Jaskowski TD, La'ulu SL, Tebo AE. Antibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzyme are associated with a diagnosis of dermatomyositis: results from an unselected cohort. *Immunol Res*. 2018;66(3):431-6. doi:10.1007/s12026-018-9006-7
14. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):343-51. doi: 10.1007/s11154-016-9328-5
15. National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa: Technology appraisal guidance. NICE (en ligne). 2016 (consulté le 20 septembre 2020). Disponible: [nice.org.uk/guidance/ta392](https://www.nice.org.uk/guidance/ta392).
16. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
17. Nidegger A, Mylonas A, Conrad C. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF - a clinical challenge. *Rev Med Suisse*. 2019;15(644):668-71.
18. Zengin O, Onder ME, Alkan S, Kimyon G, Hüseyinova N, Demir ZH, *et al.* Three cases of anti-TNF induced myositis and literature review. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2017;57(6):590-5. doi: 10.1016/j.rbre.2016.05.003

AFFILIATIONS

1. Service de médecine interne et maladies infectieuses, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.
2. Service de dermatologie, C.H.R. Clinique St.Joseph - Hôpital de Warquignies, Mons, Belgique.
3. Service de dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.
4. Service de médecine nucléaire, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.
5. Service d'anatomopathologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

DR HALIL YILDIZ
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de médecine interne et maladies infectieuses
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Cause inhabituelle de douleurs lombaires chez une adolescente en bonne santé

Lara Lunelli¹, Camelia Rossi², Nathalie Demeulenaere³, Marc Léon³, Xavier Collard⁴

Unusual cause of back pain in a previously healthy teenager

Infectious spondylodiscitis is a rare disease in children, generally of hematogenic origin. In the reported case, the clinical presentation was non-specific, whereas the usual symptom consisting of severe low back pain was present.

The responsible agent, which is not always found, is usually detected using blood cultures. The most commonly implicated germs are *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus α-hemolytic*, *Streptococcus pneumoniae* bacteria, and gram-negative bacilli. Evidence of *Streptococcus pyogenes* is anecdotal.

KEY WORDS

Infectious spondylodiscitis, *Streptococcus pyogenes*, influenza vaccination

La spondylodiscite infectieuse est une affection rare chez l'enfant et son origine est généralement hématogène. Sa présentation clinique est dans ce cas aspécifique mais le symptôme habituel reste la lombalgie sévère.

L'agent causal n'est pas toujours retrouvé et sa mise en évidence se fait d'habitude par les hémocultures. Les germes les plus souvent incriminés sont le *Staphylococcus aureus*, le *Streptococcus α-hémolytique*, le *Streptococcus pneumoniae* et les bacilles gram négatif.

La mise en évidence d'un *Streptococcus pyogène*, aussi appelé du Groupe A, est anecdotique.

What is already known about the topic?

Infectious spondylodiscitis is a rare condition in children, which mainly affects children under 6 months of age and teenagers. The pathogen is usually isolated based on blood cultures, while the germs most often incriminated in teenagers are *Staphylococcus aureus* bacteria.

Que savons-nous à ce propos ?

La spondylodiscite infectieuse est une affection rare chez l'enfant. Elle touche surtout les enfants de moins de 6 mois et les adolescents. L'agent pathogène reste souvent inconnu : il est isolé généralement par hémoculture. Les germes le plus souvent incriminés chez les adolescents sont les staphylocoques dorés.

What does this article bring up for us?

The interest of this article lies in the rarity of this diagnosis in young adults, in addition to the rarity of Group A *Streptococcus* bacteria as causal agents of infectious spondylodiscitis in teenagers. In this superinfection context, the article serves as a reminder of the need to expand influenza vaccination to workers from all communities, including nurseries.

Que nous apporte cet article ?

L'intérêt de cet article repose dans la rareté de ce diagnostic chez le jeune adulte, ainsi que la rareté du streptocoque de groupe A comme agent causal de spondylodiscite infectieuse chez l'adolescent. Dans le contexte considéré ici comme une super-infection, l'article permet de rappeler la nécessité de l'élargissement de la vaccination contre la grippe pour les travailleurs dans toutes les collectivités, y compris les crèches.

INTRODUCTION

La spondylodiscite est une infection rare chez l'enfant. Nous rapportons le cas d'une adolescente de 16 ans ayant présenté une spondylodiscite à *Streptococcus pyogenes* développée à la suite d'une angine, probablement dans le décours d'une grippe saisonnière.

L'intérêt de cet article repose sur la rareté de ce diagnostic chez le jeune adulte, ainsi que la rareté du streptocoque de groupe A (GAS) comme agent causal de spondylodiscite infectieuse chez l'adolescent.

Nous rappelons par ailleurs la nécessité de l'élargissement de la vaccination contre la grippe pour les travailleurs dans toutes les collectivités, y compris les crèches.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 16 ans, en bonne santé et sans antécédent médical particulier, se présente dans le service d'urgences pour lombalgies et pyrexie évoluant depuis plus d'une semaine. Une semaine auparavant, la patiente s'était rendue dans un autre service d'urgence avec ces mêmes plaintes, ainsi qu'une douleur pharyngée et, vu le contexte épidémique de grippe saisonnière, le diagnostic de grippe saisonnière avait été retenu, et un traitement symptomatique à base d'antalgiques et antipyrétiques par voie orale avait été administré. La patiente ne mentionne à son admission aucune notion de contagion, ni de voyage récent, ni de vaccination anti-influenza.

À l'admission, l'examen clinique est rendu difficile par la douleur lombaire intense, estimée à 10/10 sur une échelle visuelle de la douleur, présente au moindre effort et diminuant significativement l'amplitude des mouvements de la patiente. Le repos calme la douleur, pas de résurgence nocturne. Le reste de l'examen clinique est sans particularités. La prise de sang montre une leucocytose normale (10200 B, 58% de neutrophiles), une CRP élevée (174,9 mg/L) et des enzymes hépatiques légèrement altérées (GOT 50 U/L-norme 7-31-, GPT 97 U/L-norme 7-31-, LDH 321 U/L-norme 125-250-, Gamma GT 115 U/L-norme 5-36). Différentes sérologies sont demandées (hépatite A, B et C, HIV, Epstein Barr Virus (EBV), Cytomégalovirus (CMV) et excluront une infection aiguë à ces virus ; deux paires d'hémocultures sont prélevées. Un scanner thoraco-abdominal avec injection de contraste est réalisé, excluant un foyer thoraco-abdominal et montrant une discopathie au niveau lombaire L2-L3 avec collapsus discal, pathologique à cet âge (Figure 1). La patiente bénéficie alors d'un traitement antalgique intraveineux.

FIGURE 1.



Collapsus discal L2-L3, avec géode sous-chondrale du plateau antéro-supérieur de L3

Le lendemain de son admission, les douleurs lombaires devenues intolérables, majorées la nuit, (VAS 10/10) conduisent à réaliser en urgence une imagerie par résonance magnétique (IRM) de colonne lombaire qui montre au niveau L2-L3 un collapsus important du disque prédominant antérieurement, associé à des géodes sous-chondrales, un aspect en hyposignal T1, hypersignal T2, T2 STIR des berges L2 et L3 et une prise de contraste significative des berges prédominant antérieurement ; ainsi qu'une très discrète prise de contraste également des tissus mous périphériques sans épидурite (Figure 2). Le diagnostic radiologique de spondylodiscite infectieuse L2-L3, sans épидурite est posé.

FIGURE 2.



Collapsus important du disque L2-L3, prédominant à la partie antérieure, avec géodes sous-chondrales et œdème intra-spongieux ; inflammation des tissus mous antérieurs. Pas d'abcès

Les hémocultures réalisées à l'admission se révèlent positives pour un *Streptococcus pyogenes* multi-sensible et le diagnostic de spondylodiscite L2-L3 à *Streptococcus pyogenes*, probablement à point de départ d'une amygdalite est posé. Une antibiothérapie par voie intra-veineuse à base d'amoxicilline 2g 4x/jour est initiée. Au troisième jour de l'antibiothérapie, les douleurs lombaires régressent fortement et la patiente commence à retrouver une mobilité normale. La patiente recevra au total 6 semaines d'antibiothérapie avec un relais oral après 14 jours d'administration intraveineuse. La patiente est revue en consultation d'orthopédie 3 semaines après sa sortie de l'hôpital, elle ne présente plus aucun symptôme, la douleur lombaire a disparu. Une IRM de contrôle, 3 mois après la fin de l'hospitalisation, permet de confirmer la guérison (disparition de tous les phénomènes inflammatoires locaux).

Finalement, un scanner après 6 mois montrera l'absence d'image évolutive en comparaison de l'examen initial.

Après un interrogatoire plus poussé, la patiente nous apprend qu'elle effectuait un stage dans une crèche avant le début des symptômes et que plusieurs cas de scarlatine, dont l'agent causal est également le *Streptococcus pyogenes*, se sont déclarés dans cette même crèche durant son hospitalisation.

DISCUSSION

GÉNÉRALITÉS ET PRÉSENTATION CLINIQUE

La spondylodiscite infectieuse est une infection simultanée d'un disque intervertébral et des corps vertébraux adjacents. Chez l'enfant, il s'agit d'une affection rare dont l'incidence est estimée

à 0.3/100 000 cas chez l'enfant de moins de 20 ans (1) et biphasique, affectant les tout petits de moins de 6 mois et les adolescents (2,3). La spondylodiscite infectieuse est plus fréquente chez le jeune enfant pour des raisons anatomiques, le disque intervertébral étant richement vascularisé contrairement à l'adulte (1,3-5).

La symptomatologie chez l'enfant est aspécifique, incluant douleurs lombaires, fièvre, perte de poids, irritabilité et refus de marche. Cependant, le symptôme le plus fréquemment rencontré à l'admission reste la douleur lombaire (1).

ÉTIOLOGIE

La mise en évidence de l'agent causal, n'est que rarement positive chez l'enfant. Elle se fait essentiellement par hémocultures (1), les biopsies étant moins fréquemment réalisées. A titre d'exemple, dans une étude prospective (6) réalisée en 2012 en France, sur six enfants présentant une spondylodiscite avérée, la biopsie n'a été réalisée que chez un seul enfant et s'est révélée négative. Cependant, la recherche du pathogène demeure très importante, notamment pour l'adaptation du spectre de l'antibiothérapie. Comme démontré dans le Tableau 1, lorsqu'elles sont positives, les cultures permettent, dans la majorité des cas, la mise en évidence du *Staphylococcus aureus* (1,2,4-6). Les autres agents fréquemment isolés sont le *Staphylococcus* à coagulase-négatif, le *Streptococcus* α -hémolytique, le *Streptococcus pneumoniae* et les bacilles gram négatif comme l'*Escherichia coli* et le *Salmonella spp* (4). À ce jour, nous n'avons pas retrouvé d'article mettant en évidence le *Streptococcus pyogenes* comme agent causal de spondylodiscite infectieuse

TABLEAU 1. Mise en évidence de l'agent causal de spondylodiscite chez l'enfant dans 3 études rétrospectives

Etudes	Nombre de cas de SD	Age moyen/médian	Nombre de cultures positives (HC + biopsies)	Germes identifiés
<i>The Etiology, Clinical Presentation and Long-term Outcome of Spondylodiscitis in Children</i> ⁽¹⁾	25	(med) 13.8 ans 3 m à 17.2 a	22 /25 (88%) dont 3 HC+ /16	<i>Staphylococcus aureus</i> (40%, n = 10) <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (32%, n = 8) <i>Escherichia coli</i> (8%, n = 2) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (4%, n = 1) <i>Salmonella typhi</i> (4%, n = 1)
<i>Spondylodiscitis in children</i> ⁽²⁾	16	(moy) 3.3 ans 6 m à 13 a	7 HC+ /16	<i>Staphylococcus aureus</i> (70%, n = 5) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (15%, n = 1) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (15%, n = 1)
<i>Discitis and Vertebral Osteomyelitis in Children: An 18-Year Review</i> ⁽³⁾	36	(moy) 2.8 ans 7 m à 16 a	4 HC + /32	<i>Staphylococcus coagulase-négatif</i> (50%, n = 2) <i>Streptococcus</i> α -hémolytique (25%, n = 1) Bacille gram positif (25%, n = 1)

TABLE 1. Main etiologic agents for discitis (D) and spondylodiscitis (SD) in pediatric age and their characteristics

Pathogen	Characteristics
<i>Staphylococcus aureus</i>	Involved in approximately 80% of the cases that occur in the first months of life and in older children
<i>Kingella kingae</i>	Main pathogens in children between 6 months and 4 years
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> , α -hemolytic <i>Streptococcus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , and Gram-negative rods such as <i>Escherichia coli</i> and <i>Salmonella</i> spp.	Less frequently identified
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Mainly diagnosed in some developing or emerging countries, but reported also in industrialized countries
<i>Brucella</i> spp.	Unpasteurized goat cheese consumption
Fungi (i.e., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp. and <i>Cryptococcus neoformans</i>)	Mainly reported in immunocompromised patients

Tableau tiré de *Infectious Discitis and Spondylodiscitis in Children*⁽⁴⁾

TABLEAU 2. Principaux agents infectieux des spondylodiscites (5)

Germes non identifiés	34%
Staphylocoques Aureus	15%
Autres staphylocoques	10%
Streptocoques	9%
Enterobactéries (<i>Escherichia Coli</i> , <i>Klebsiella</i>)	4%
<i>Brucella</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Kingella</i> , <i>Kingae</i> , <i>Salmonellose</i>	Anecdotique
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	9%-46% (Pays en voie de développement, peuple immigré)
Association de 2 germes	1.5%

Tableau tiré de *La spondylodiscite chez l'enfant, à propos de deux observations*, *Revue Médicale de Liège*, 2015; 70(4):189-94⁽⁵⁾

Depuis décembre 2016, on note une augmentation du nombre d'infections à *Streptocoque pyogène du groupe A (GAS)* en Belgique (7). Des cas de choc toxique streptococcique, de fasciite nécrosante, de méningite et de septicémie ont notamment été rapportés, dont 11 cas mortels. À notre connaissance, il n'existe, à ce jour, pas de cas décrit de spondylodiscite à *Streptococcus pyogenes*.

Les super-infections désignent les infections bactériennes au décours et compliquant une infection virale. Dans notre cas, nous faisons l'hypothèse que la patiente, travaillant dans une crèche (où des cas de scarlatine avaient été recensés) ait pu présenter une grippe saisonnière qui aurait favorisé la survenue de la pharyngite et ensuite de la spondylodiscite à GAS. Une étude menée sur des militaires américains montre que les sujets vaccinés contre la grippe seraient moins susceptibles de présenter une infection bactérienne à GAS que ceux n'ayant pas bénéficié de la vaccination (10) Notre patiente n'entre pas dans les critères belges de remboursement de la vaccination contre la grippe. Cependant, le fait d'exercer un métier au contact d'enfant la place, selon nous, dans une situation à

risque. A titre d'exemple, en Suisse, la vaccination contre la grippe est conseillée au personnel des crèches, en contact avec des nourrissons de moins de 6 mois.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'examen radiologique de choix pour le diagnostic de la spondylodiscite est l'IRM, très sensible et spécifique (3-6,8,9). La localisation préférentielle de l'atteinte se situe au niveau de la colonne lombaire (1-6,9). Les localisations au niveau de la colonne dorsale sont un peu moins fréquentes, au niveau de la colonne cervicale plus rares.

Les atteintes rachidiennes liées la tuberculose trouvent quant à elles le plus souvent leur siège au niveau de la charnière thoraco-lombaire.

TRAITEMENT ET SUIVI

La spondylodiscite chez l'enfant est parfois considérée comme spontanément résolutive, mais il est néanmoins recommandé de la traiter par antibiotiques dirigés initialement contre le

Staphylococcus aureus et de débuter la thérapie préférentiellement par la voie intra-veineuse. La durée de l'antibiothérapie n'est pas clairement définie mais une durée minimale de 4 à 6 semaines est habituelle (2,5). L'immobilisation de la colonne par corset est également un des traitements principaux, permettant de réduire les douleurs (5).

En l'absence de signe de gravité, le traitement sera toujours médicamenteux (antibiothérapie).

Par contre, en cas de signes de gravité, si des symptômes neurologiques apparaissent (compression radiculaire ou médullaire), une chirurgie sera également nécessaire, éventuellement en urgence.

Secondairement, en cas de destruction importante des corps vertébraux avec mise en péril de la statique rachidienne, une chirurgie de stabilisation sera recommandée.

Le suivi de la spondylodiscite est clinique (diminution des douleurs et du syndrome inflammatoire biologique) et éventuellement radiologique avec

une radiographie standard. Un suivi radiologique par IRM peut être réalisé dans les quelques mois suivant le début de l'affection afin d'exclure une complication, entraînant des troubles de la statique (5).

CONCLUSION

La spondylodiscite infectieuse chez l'enfant est une affection rare, d'origine hémotogène. L'agent causal n'est pas toujours retrouvé et généralement mis en évidence par les hémocultures.

Le traitement de cette infection reste à priori médicamenteux (antibiothérapie ciblée).

La rareté d'une infection à *Streptococcus pyogenes* comme agent causal d'une super-infection dans le décours d'une grippe saisonnière, nous rappelle la nécessité de l'élargissement de la vaccination contre la grippe pour les travailleurs dans toutes les collectivités, crèches y compris.

RÉFÉRENCES

1. Kang HM, Choi EH, Lee HJ, Yun KW, Lee C, Cho T, *et al.* The Etiology, Clinical Presentation and Long-term Outcome of Spondylodiscitis in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Apr;35(4):e102–6.
2. Chandrasenan J, Klezl Z, Bommireddy R, Calthorpe D. Spondylodiscitis in children. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Aug 1;93-B (8):1122–5.
3. Fernandez M, Carrol CL, Baker CJ. Discitis and Vertebral Osteomyelitis in Children: An 18-Year Review. *Pediatrics.* 2000 Jun 1;105(6):1299–304.
4. Principi N, Esposito S. Infectious Discitis and Spondylodiscitis in Children. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 9;17(539).
5. Gueulette E, Sana G, Libert F, Nisolle J-F, Bodart E, Tuerlinckx D. La spondylodiscite chez l'enfant : à propos de deux observations. *Rev Médicale Liège.* 2015;70(4):189–94.
6. Ferroni A, Al Khoury H, Dana C, Quesne G, Berche P, Glorion C, *et al.* Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit: Acute osteoarticular infections in children. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:822–8.
7. International Society for Infection Diseases. *Streptococcus, Group A, Invasive - Belgium: Fatal, Increase Cases* [Internet]. 2017. Available from: <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20170225.4863517>
8. Nahle IS, Hamam MS, Masrouha KZ, Afeiche NE, Abdelnoor J. Back pain: A puzzle in children. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(8):802–8.
9. Khoury NJ, Hourani MH, Arabi MMS, Abi-Fakher F, Haddad MC. Imaging of Back Pain in Children and Adolescents. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2006 Nov;35(6):224–44.
10. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The Association between Invasive Group A Streptococcal Diseases and Viral Respiratory Tract Infections. *Front Microbiol.* 2016 Mar 21;7.

AFFILIATIONS

1. Médecin généraliste, lunelli.lara@gmail.com
2. CHU Ambroise Paré, Maladies Infectieuses, camelia.rossi@hap.be
3. CHU Ambroise Paré, Rhumatologie, nathalie.demeulenaere@hap.be, marc.leon@hap.be
4. CHU Ambroise Paré, Orthopédie-traumatologie, xavier.collard@hap.be

CORRESPONDANCE

DR. XAVIER COLLARD
Médecin Chef de Service Orthopédie-traumatologie
CHU Ambroise Paré, Boulevard JF Kennedy, 2 7000 MONS
xavier.collard@hap.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



Doctorats Honoris Causa 2021 de la Faculté de Médecine et de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC/UCLouvain)

On 19 May, the Health Sciences Sector of UCLouvain awarded its highest distinction to 3 personalities of the medical community for their major contribution, Professor Bruno Crestani (University of Paris and Hôpital Bichat, France); Professor Amit Nathwani (University College London and Royal Free Hospital, UK) and Professor Marc Pfeffer (Harvard University and Brigham and Women's Hospital, USA).

At this virtual ceremony, the contributions of these renowned researchers in understanding the pathophysiology of pulmonary fibrosis, the development of gene therapy for the treatment of haemophilia and the role of enzyme conversion inhibition in myocardial infarction were presented and honoured.

This is a summary of these scientific achievements by exceptional doctors written by the sponsors from the pneumology and haematology division and the cardiovascular department of the Cliniques universitaires Saint-Luc.

KEY WORDS

Doctor Honoris Causa, pulmonary fibrosis, gene therapy, haemophilia, enzyme conversion, myocardial infarction

Le 19 mai dernier, le Secteur des Sciences de la Santé de l'UCLouvain a remis sa plus haute distinction à 3 personnalités du monde médical pour leur contribution majeure, le Professeur Bruno Crestani (Université de Paris et Hôpital Bichat, France), le Professeur Amit Nathwani (University College London et Royal Free Hospital, UK) et le Professeur Marc Pfeffer (Harvard University et Brigham et Women's Hospital, USA).

À l'occasion de cette cérémonie virtuelle, les contributions de ces chercheurs de renom dans la compréhension de la pathophysiologie de la fibrose pulmonaire, le développement de la thérapie génique en vue du traitement de l'hémophilie et le rôle de l'inhibition de l'enzyme de conversion dans l'infarctus du myocarde ont été présentées et mises à l'honneur.

C'est un résumé de ces accomplissements scientifiques par des médecins d'exception que partagent avec vous les parrains et marraines issus des services de pneumologie et d'hématologie et du département cardiovasculaire des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Introduction par le Président de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC/UCLouvain)

C'est avec grand intérêt et reconnaissance que nous avons accueilli les 3 Docteurs Honoris Causa au sein du Secteur Santé de l'UCLouvain et de l'IREC, qui fêtait par la même occasion les 10 ans de son existence. Pour marquer cet événement, nos 3 hôtes de marque ont animé (virtuellement), chacun dans son domaine d'expertise, des Master Classes au cours desquelles les jeunes chercheurs/cliniciens de l'IREC ont présenté l'objet de leurs recherches les plus pointues. L'exercice a permis des échanges enrichissants entre chercheurs de l'Institut et surtout une appréciation critique de la part des experts. Le programme complet peut être consulté sur le site Web de l'IREC (<https://uclouvain.be/fr/instituts-recherche/irec/actualites/20-05-2021-irec-10-years-scientific-event.html>).

Ces exercices aux confins de la recherche expérimentale et de la pratique clinique sont véritablement "dans l'ADN" de l'IREC, qui jette quotidiennement des ponts entre ces deux sphères où évoluent les praticiens de la médecine scientifique de demain. Grâce au dévouement de tous les acteurs, techniciens, administratifs, scientifiques et cliniciens de l'Institut, ces 10 années ont permis d'assembler une masse critique d'expertise et de technologies de pointe qui placent l'IREC parmi les acteurs qui compteront pour affronter les défis scientifiques et médicaux à venir (<https://uclouvain.be/fr/instituts-recherche/irec>).

Pr. Jean-Luc Balligand, Président IREC

Professeur Bruno CRESTANI, un clinicien-chercheur d'exception pour la fibrose pulmonaire

Professeurs Antoine Froidure et Charles Pilette

Service de pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc et pôle pneumologie, ORL & dermatologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain

Bruno Crestani, né en France en 1962, est professeur de pneumologie à l'Université de Paris, responsable du centre de compétence des maladies pulmonaires rares de l'hôpital Bichat, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, et directeur du groupe de recherche « inflammation pulmonaire et fibrogenèse » de l'unité INSERM 1152.

Dès le début de sa carrière, Bruno Crestani s'est efforcé de combiner excellence en clinique et en recherche, mu par la même curiosité scientifique au chevet du patient et au laboratoire.

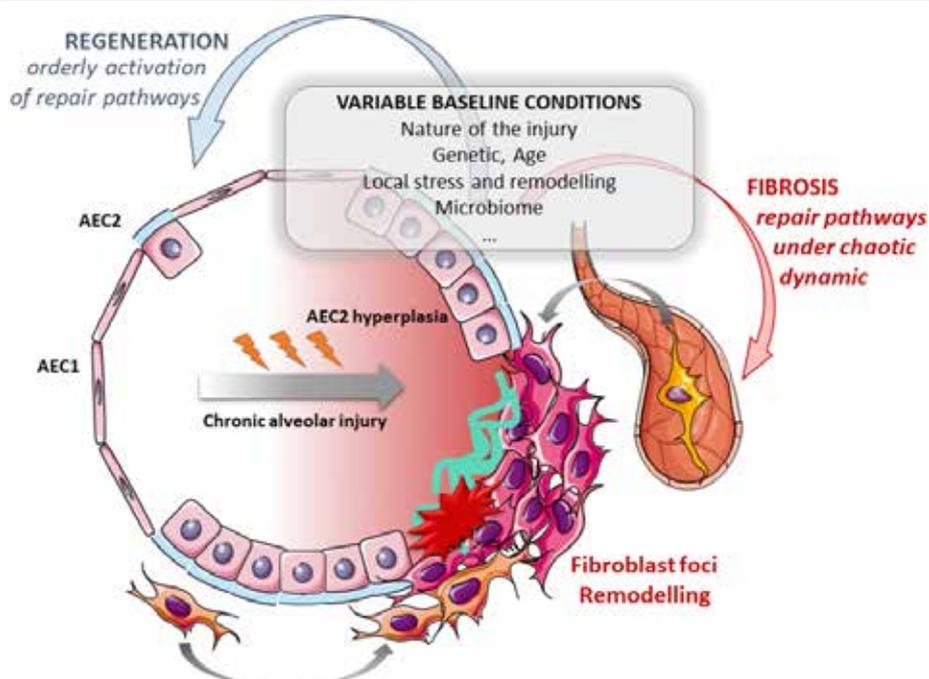
Dans les années nonantes, sous la supervision du Professeur Michel Aubier, il a étudié les interactions entre pneumocytes de type 2, macrophages alvéolaires et neutrophiles (1, 2), mais aussi les réponses de ces cellules soumises à un stress physiologique (3, 4). Cette connaissance des liens entre types cellulaires au sein du tissu pulmonaire allait ouvrir la voie vers ce qui deviendra sa passion et son activité principale : l'étude des mécanismes du remodelage et de la fibrose dans le poumon, avec un intérêt particulier pour la fonction, la régulation et la différenciation des fibroblastes, les principales cellules effectrices de la fibrogenèse.

Bruno Crestani a pu monter une équipe de pointe, grâce, entre autres, à l'appui du Dr Arnaud Mailleux. Depuis les années 2000, son unité de recherche a démontré que les fibroblastes pulmonaires des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, la plus fréquente des maladies interstitielles fibrosantes, ont des caractéristiques



particulières en termes de migration, de différenciation et de prolifération. Les recherches de l'unité INSERM 1152 ont permis d'identifier plusieurs facteurs de transcription dont l'activité est modulée chez les malades (5-11). Cette meilleure compréhension de la biologie des fibroblastes et des mécanismes de fibrogenèse (illustrés en Figure 1) a contribué au développement des médicaments anti-fibrosants, traitement actuel de référence de la fibrose pulmonaire.

FIGURE 1. Illustration des interactions cellulaires menant à la fibrose pulmonaire, tiré de Froidure A et al. Eur Respir Rev 2020 (15)



Le Professeur Crestani est également très actif au chevet des malades : il dirige le centre de compétence des maladies pulmonaires rares de l'hôpital Bichat, mondialement reconnu dans la prise en charge des maladies interstitielles pulmonaires. Récemment, les membres de son service se sont distingués par leurs compétences spécifiques dans les domaines des fibroses pulmonaires familiales (12, 13), des maladies orphelines et des pathologies interstitielles liées aux connectivites (14). Lui et son équipe sont à l'origine et ont participé à la conception de nombreuses études cliniques académiques ou pharmaceutiques. Les services rendus par son centre de compétence aux patients et à la communauté médicale sont immenses.

En outre, Bruno Crestani est un enseignant hors pair et passionné. Il a supervisé des dizaines d'étudiants en médecine, internes, doctorants, et post-doctorants, sans jamais se départir de sa soif de comprendre et de son envie de transmettre ses connaissances.

En bref, Bruno Crestani est un exemple de la combinaison parfaite entre excellence de la pratique clinique et recherche translationnelle de pointe. C'est pour cette raison que l'UCLouvain a eu l'honneur de lui remettre le titre de Docteur Honoris Causa.

RÉFÉRENCES

1. Crestani B, Rolland C, Petiet A, Colas-Linhart N, Aubier M. Cell surface carbohydrates modulate neutrophil adherence to alveolar type II cells in vitro. *Am J Physiol*. 1993;264(4 Pt 1):L391-400.
2. Crestani B, Cornillet P, Dehoux M, Rolland C, Guenounou M, Aubier M. Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo. Regulation by alveolar macrophage secretory products. *J Clin Invest*. 1994;94(2):731-40.
3. Crestani B, Odoux C, Rolland C, Moldovan F, Cornillet P, Fiet J, et al. Hypoxia reduces endothelin production by rat alveolar type II cells in primary culture. *Eur Respir J*. 1998;11(2):392-9.
4. Crestani B, Rolland C, Lardeux B, Fournier T, Bernuau D, Pous C, et al. Inducible expression of the alpha1-acid glycoprotein by rat and human type II alveolar epithelial cells. *J Immunol*. 1998;160(9):4596-605.
5. Cigna N, Farrokhi Moshai E, Brayer S, Marchal-Somme J, Wemeau-Stervinou L, Fabre A, et al. The hedgehog system machinery controls transforming growth factor-beta-dependent myofibroblastic differentiation in humans: involvement in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2012;181(6):2126-37.
6. Moshai EF, Wemeau-Stervinou L, Cigna N, Brayer S, Somme JM, Crestani B, et al. Targeting the hedgehog-glioma-associated oncogene homolog pathway inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;51(1):11-25.
7. Marchand-Adam S, Plantier L, Bernuau D, Legrand A, Cohen M, Marchal J, et al. Keratinocyte growth factor expression by fibroblasts in pulmonary fibrosis: poor response to interleukin-1beta. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32(5):470-7.
8. Marchand-Adam S, Fabre A, Mailleux AA, Marchal J, Quesnel C, Kataoka H, et al. Defect of pro-hepatocyte growth factor activation by fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):58-66.
9. Melboucy-Belkhir S, Pradere P, Tadbiri S, Habib S, Bacrot A, Brayer S, et al. Forkhead Box F1 represses cell growth and inhibits COL1 and ARPC2 expression in lung fibroblasts in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(11):L838-47.
10. Joannes A, Brayer S, Besnard V, Marchal-Somme J, Jaillet M, Mordant P, et al. FGF9 and FGF18 in idiopathic pulmonary fibrosis promote survival and migration and inhibit myofibroblast differentiation of human lung fibroblasts in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;ajplung 00185 2015.
11. Justet A, Joannes A, Besnard V, Marchal-Somme J, Jaillet M, Bonniaud P, et al. FGF9 prevents pleural fibrosis induced by intrapleural adenovirus injection in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(5):L781-L95.
12. Borie R, Kannengiesser C, Crestani B. Familial forms of nonspecific interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: clinical course and genetic background. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(5):455-61.
13. Borie R, Tabeze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1721-31.
14. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2209-19.
15. Froidure A, Marchal-Duval E, Homps-Legrand M, Ghanem M, Justet A, Crestani B, et al. Chaotic activation of developmental signaling pathways drives idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158).

Professeur Amit NATHWANI, pionnier de la thérapie génique de l'hémophilie

Professeur Cédric Hermans

Service d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire, conséquence d'un déficit de synthèse du facteur VIII (FVIII) (hémophilie A) ou facteur IX (FIX) (hémophilie B) de la coagulation sanguine. Ces deux facteurs jouent un rôle majeur dans le processus d'hémostase, surtout au niveau des articulations et des muscles. Sans traitement, les patients hémophiles développent des hémorragies surtout articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes). Ces saignements surviennent spontanément si le déficit en FVIII ou FIX est complet (hémophilie sévère). Les saignements articulaires répétés endommagent les articulations et sont responsables d'une destruction articulaire progressive (arthropathie hémophilique), douloureuse et invalidante. L'hémophilie est également responsable d'hémorragie internes (notamment cérébrales) et de complications hémorragiques dans le décours de gestes invasifs (opérations, soins dentaires, ...). Le traitement dit de substitution de l'hémophilie repose sur l'administration intraveineuse du FVIII ou FIX qui fait défaut, sous forme de plasma frais, de concentrés de facteurs purifiés à partir de plasmas de donneurs et plus récemment de concentrés de facteurs produits synthétiquement par biotechnologie. Ces derniers sont dénués de risque infectieux, notamment de la potentielle transmission des virus HIV et de l'hépatite C auxquels les patients hémophiles ont payé un très lourd tribut avant que des techniques de sécurisation du plasma ne soient instaurées.

Quelle que soit la source du FVIII ou du FIX, le traitement de l'hémophilie impose au patient des injections intraveineuses fréquentes (jusqu'à plusieurs fois par semaine), la demi-vie des facteurs étant courte, en particulier celle du FVIII (de 12 à 19h). Le traitement intraveineux de substitution corrige le déficit en FVIII ou FIX de façon fluctuante sous formes de pics dans le décours précoce d'une injection et de concentrations vallées à distance des injections. Le patient hémophile sous traitement substitutif reste exposé au risque de saignements et doit strictement respecter le régime des injections intraveineuses qui lui a été recommandé.

Ces contraintes et limitations des traitements actuels mettent en lumière les multiples avantages que pourraient tirer les patients d'une restauration de leur capacité de produire le FVIII ou FIX. Telle est l'ambition de la thérapie génique à savoir introduire chez le patient hémophile l'information génétique lui permettant de produire en permanence le FVIII ou le FIX qui fait défaut. Les bénéfices sont évidents : évitement des injections intraveineuses, maintien d'une concentration constante de FVIII ou FIX



dans le sang, la limitation des accidents hémorragiques spontanés ou provoqués, et même l'espoir d'une guérison si la concentration obtenue dans le sang se rapproche de celle présente chez les personnes sans hémophilie (> 50 %) (Figure 1).

Il y a 10 ans cette ambition qui semblait irréalisable est devenue réalité. Nous le devons aux travaux pionniers du Professeur Amit Nathwani, né à Jinja, Ouganda, le 12 août 1960, hématologue et chercheur de renommée internationale, chef de service d'Hématologie à l'University College London, Royal Free Campus, et fondateur de Freeline Therapeutics et NovalGen therapeutics.

Ses recherches ont permis d'initier et de mener à bien le premier essai clinique de thérapie génique de l'hémophilie B et de démontrer qu'une seule administration d'un vecteur viral permet une expression prolongée de Facteur IX chez tous les patients recrutés.

La technique mise au point par le Professeur Amit Nathwani et son équipe a consisté à injecter par voie intraveineuse un virus rendu inoffensif (adeno-associated virus / sérotype 8 - AAV8) doté d'un tropisme hépatique, porteur de la séquence génétique codant pour le FIX. Lorsqu'il pénètre dans le foie, ce virus introduit la version «normale» du gène dans des cellules hépatiques qui peuvent alors produire le FIX en quantité suffisante (Figure 2). Plus on injecte de virus, plus les effets du traitement se révèlent efficaces. Les tentatives de thérapie génique testées avant l'étude du Professeur Nathwani s'étaient soldées par des échecs, leur effet bénéfique disparaissant très vite.

Ces travaux, résumés dans une publication incontournable du *New England Journal of Medicine* en 2011, ont représenté une énorme source d'inspiration et d'encouragements pour de nombreux chercheurs investis dans la thérapie génique et d'espoir de guérison pour les patients souffrant d'hémophilie ou d'autres maladies hémorragiques héréditaires. Plusieurs dizaines d'essais cliniques sont actuellement en cours ou se sont récemment terminés tant pour l'hémophilie A que pour l'hémophilie B. Deux patients présentant une hémophilie B sévère et régulièrement suivis aux Cliniques Saint-Luc ont d'ailleurs pu en bénéficier. Leur concentration endogène en FIX est désormais respectivement de 10 et 35 %, des valeurs suffisantes pour leur éviter les contraintes d'un traitement de substitution régulier et empêcher les hémorragies spontanées.

Même si ces résultats sont prometteurs, de nombreux défis restent à relever tels que l'impact négatif des anticorps neutralisants dirigés contre les vecteurs viraux et présents chez de nombreux candidats à la thérapie génique, la réaction inflammatoire dirigée contre les hépatocytes

transfectés, l'éventualité de dommages génétiques et de carcinogénicité, la perte de l'effet à long terme et finalement l'impossibilité de proposer cette technologie actuellement aux jeunes enfants.

Au cours des dernières années, le Professeur Amit Nathwani s'est investi sans relâche au service des personnes atteintes de maladies hémorragiques héréditaires, à la fois au sein de son service et à travers de multiples collaborations internationales académiques et de nombreux partenariats industriels. L'excellence de ses travaux pionniers a été reconnue par plusieurs prix et distinctions, dont le prestigieux « Ham Wasserman Lecture » de la Société Américaine d'Hématologie. Au-delà de ses qualités scientifiques et cliniques, le Professeur NATHWANI est un homme humble, persévérant et généreux.

C'est autant d'accomplissements scientifiques d'exception, d'entreprenariats prometteurs et de qualités humaines que l'UCLouvain a souhaité honorer et récompenser à travers l'octroi du titre de Docteur Honoris Causa au Professeur Amit Nathwani.

FIGURE 1. Impact des options de traitement de l'hémophilie sur les concentrations sanguines du FVIII ou FIX

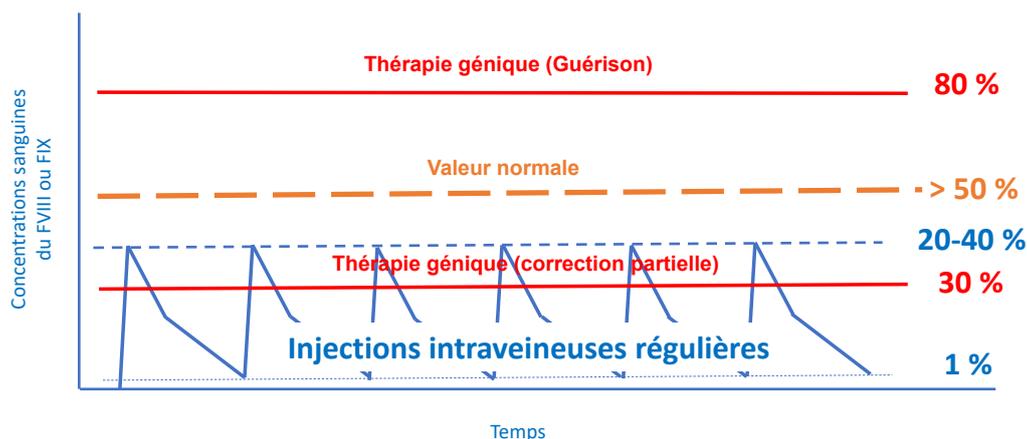
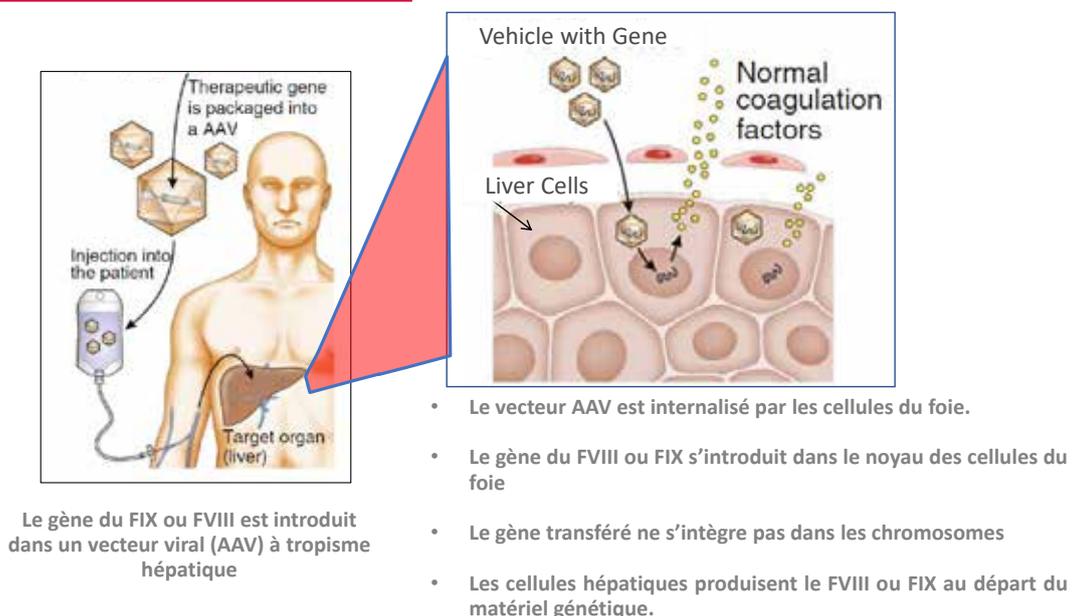


FIGURE 2. Principes de la thérapie génique de l'hémophilie



Professeur Marc PFEFFER, valoriser l'inhibition de l'enzyme de conversion en post-infarctus

Professeurs Anne Catherine Pouleur, Christophe Beauloye et Bernhard Gerber
Département cardiovasculaire, Cliniques universitaires Saint-Luc

Le Professeur Marc Pfeffer est actuellement Dzaou Professeur de médecine à la Faculté de médecine d'Harvard Medical School et travaille dans la division cardiovasculaire du Brigham and Women's Hospital de Boston. Il est également directeur du « Cardiovascular Grand Rounds Program ».

Ses premiers travaux réalisés dans le laboratoire du Dr Frohlich ont porté sur le développement naturel de l'hypertrophie myocardique chez des rats atteints d'hypertension artérielle génétique, et à l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche au long terme. Il a démontré que les complications pouvaient être prévenues en traitant l'hypertension. Avec sa défunte épouse, le Dr Janice Pfeffer, et le Dr Eugene Braunwald, il a ensuite introduit le concept selon lequel les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) pouvaient atténuer le remodeling du ventricule gauche après un infarctus du myocarde dans un modèle de rat et améliorer la survie.

Ses travaux ont constitué la base de son premier essai clinique, qui était une étude « proof of concept » visant à évaluer si un traitement par un IEC pouvait atténuer le processus de remodeling après un infarctus du myocarde. Sous la direction du Dr Braunwald, et avec de nombreux collègues, il a mené un essai clinique multicentrique, *Survival And Ventricular Enlargement (SAVE)*, auquel ont participé 2 231 patients et qui a démontré une amélioration du pronostic chez les patients traités par un IEC. Cet essai a lancé sa carrière.

Depuis cette découverte initiale, il a joué un rôle principal dans de nombreux essais cliniques mutlicentriques randomisés en cardiologie qui ont changé notre pratique clinique, comme CARE, HEART, VALIANT, CHARM, PEACE, ARISE, TREAT, ALTITUDE et RED-HF. Plus récemment, il a été le principal investigateur de TOPCAT et ELIXA.

Outre son rôle de chercheur dans le domaine des maladies cardiovasculaires, des maladies coronariennes, de l'insuffisance cardiaque, du diabète et des maladies rénales chroniques, le Professeur Pfeffer joue un rôle actif dans le développement académique des jeunes chercheurs et des jeunes médecins qui collaborent aux essais cliniques. En tant que responsable du « Partners Research and Education Program », il a développé des réseaux de médecins qui souhaitent apporter une contribution significative à la recherche clinique.



Le Professeur Pfeffer est également rédacteur en chef adjoint de la célèbre revue de cardiologie *Circulation* et membre du comité de rédaction de plusieurs autres revues de renom. Il fait partie des comités de surveillance de la sécurité des données d'essais internationaux de premier plan.

Il est un expert internationalement reconnu dans le domaine de la cardiologie et a été reconnu en 2006 par Science Watch comme ayant le plus grand nombre de « Hot Papers » (hautement cités) dans toute la médecine clinique. Il a reçu le prix William Harvey de la Société américaine d'hypertension, le prix Okamoto de la Fondation japonaise de recherche sur les maladies vasculaires ainsi que le prix du scientifique émérite de l'*American Heart Association*, Gold Medalist de la Société Européenne de Cardiologie en 2018.

Au cours des 40 dernières années, le Professeur Pfeffer a souligné l'importance d'une interaction étroite entre la recherche expérimentale et les applications cliniques. Il nous a également appris combien il est important que les patients, les chercheurs et les sponsors travaillent ensemble sur des essais cliniques randomisés pour améliorer la médecine cardiovasculaire.

Replongez-vous dans la cérémonie de remise des doctorats honoris causa de l'UCLouvain de ce 19 mai 2021 au travers des discours et des vidéos qui ont jalonné ce moment.

Doctor Honoris Causa Ceremony – Faculty of Medicine / IREC - YouTube

Fibrillation Auriculaire : les montres connectées pour la détecter, les guidelines pour la traiter

Professeur Christophe Scavée

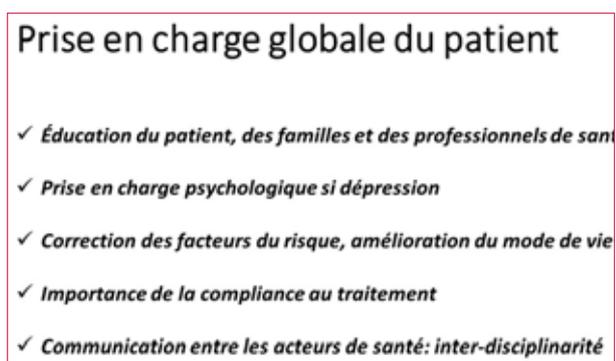
Responsable de l'Unité de Rythmologie, Service de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

Tel : +32 2 764 2808 (ligne directe), Twitter : @ScaveeC, christophe.scavee@uclouvain.be

Contexte des nouvelles recommandations de la fibrillation atriale

Les derniers Guidelines de la fibrillation atriale (FA) ont été publiés fin août 2020, coïncidant avec le Congrès Européen de Cardiologie (ESC)¹. Cet épais document de 126 pages insiste sur de nombreux points dont la prise en charge qui devient non seulement spécialisée mais surtout pluridisciplinaire. Elle intègre dans le diagnostic et le traitement de l'arythmie différents acteurs des soins de santé : le cardiologue en passant par l'endocrinologue, le pneumologue, le diététicien, éventuellement le gériatre et bien entendu le médecin généraliste. Le patient doit rester au centre de ces interactions, en particulier dans le choix du traitement. Toute option thérapeutique est supposée être prise par un médecin qui a débattu avec son patient et son entourage des avantages de l'option choisie (voir figure 1).

FIGURE 1 : préceptes de la prise en charge globale du patient en FA.



1 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020 Aug 29;ehaa 612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa 612.

Ce point est particulièrement important lorsque l'on est confronté à de la FA, laquelle peut faire l'objet de nombreux choix thérapeutiques y compris d'une certaine abstention si la situation clinique le justifie. Il faut rappeler toutefois que cette arythmie altère la qualité de vie de plus de 60% des patients, et que l'attente de ces derniers vis-à-vis de la médecine reste forte.

Des statistiques inquiétantes

Les recommandations rappellent que la FA est de loin l'arythmie cardiaque soutenue la plus fréquente chez l'adulte. En Europe, un adulte sur trois âgé de ≥ 55 ans vivra un jour l'expérience de cette arythmie complexe. La FA concernerait environ 150.000 personnes en Belgique², et au moins 30 millions de gens dans le monde. À ce titre, elle représente donc un problème de santé publique majeur qui malheureusement devrait s'aggraver au fil du temps et ce malgré tous les efforts consentis. Ceci représentera aussi un coût important pour la sécurité sociale, en particulier à cause des hospitalisations que requièrent ces patients (risque de 10 à 40%/an/patient). Les recommandations rappellent également que prévalence et pronostic sont sexuellement déterminés. Les hommes sont plus à risque de présenter de la FA (x1.5 vs sexe féminin), alors que la mortalité liée à l'arythmie est plus élevée chez les femmes. Cette arythmie est en effet loin d'être bénigne puisqu'elle multiplie le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) par 5, d'insuffisance cardiaque par 3, et de décès par 2. L'AVC est une des complications majeures de l'arythmie.

2 Source BeHRA, <https://www.monrythmecardiaque.be/voorkamerfibrilatie.php>. Consulté le 17 juin 2021.

Environ 15% de ceux-ci sont liés à de la FA. Le risque annuel d'AVC des patients en FA dépend de l'âge : il est de 1.5% entre 50-59 ans, mais atteint 23.5% entre 80-89 ans. Ce risque est par ailleurs estimé à ~5%/an si le patient n'est pas traité. Les thromboses cérébrales sont souvent sévères et s'accompagnent de déficits majeurs, avec des risques de séquelles débilantes. Notons que la FA paroxystique comporte le même risque d'AVC que la FA chronique et ne devrait donc pas être un frein à l'anticoagulation. Les Guidelines soulignent par ailleurs que des risques de démence et de dépression semblent être majorés chez ceux qui présentent cette arythmie, et ceci indépendamment des AVC cliniques. La démence serait secondaire à l'accumulation de lésions cérébrales infra-cliniques (risque doublé de détecter des micro-thromboses en IRM), à des processus inflammatoires, et une hypoperfusion cérébrale significative lors des épisodes de FA. La dépression est secondaire à la « privation » de liberté, aux contraintes de l'arythmie que les patients rapportent. Les effets secondaires des médicaments, les hospitalisations récentes, sont autant de raisons de perdre confiance en la médecine et son médecin.

Dépistage et diagnostic

La FA s'accompagne de symptômes divers, toutefois environ 50 à 80% des sujets ne rapportent aucune plainte. La prise des pulsations (palpation du pouls radial, auscultation) reste donc très recommandée chez les sujets de ≥ 65 ans pour détecter un rythme irrégulier (dépistage opportuniste), en particulier de sujets asymptomatiques (Classe I). Toutefois, le diagnostic de FA repose toujours sur un tracé électrique confirmant l'absence de rythme sinusal, remplacé par un rythme cardiaque irrégulier (intervalles des ondes R variables) sans onde P visible. Le tracé sera celui de la consultation (tracé 12 dérivation), soit un tracé 1 dérivation (généralement DI) de ≥ 30 secondes, ce qui peut être enregistré par un appareil monocanal portable.

La réalisation systématique d'un tracé ECG est quant à elle recommandée chez les sujets de plus de 75 ans, et chez ceux dont le risque d'AVC est élevé (Classe IIa). Notons également l'attention portée aux arythmies soutenues asymptomatiques détectées « par hasard » dans les mémoires des pacemakers ou défibrillateurs lors des contrôles de patients non connus pour de la FA. Ces arythmies peuvent éventuellement correspondre à des épisodes de FA sous-cliniques. Dénommées AHRE pour « atrial high-rate episode » ces possibles FA doivent durer au moins 5 minutes, mais devront-elles aussi être identifiées comme de la FA par des ECG,

holters systématiques. À l'heure actuelle, il n'est pas déterminé si ces tachycardies sont liées à un risque plus important d'AVC. Une anticoagulation systématique n'est donc pas actuellement recommandée mais il faut les rechercher à chaque contrôle de l'appareil implanté.

Classification de la FA

Une classification des FA a été établie il y a plusieurs années, et figurait déjà dans les précédentes guidelines qui datent déjà de 2016. Les définitions de FA paroxystique, persistante, persistante de longue durée, ou permanente restent inchangées. Par contre, on recommande de ne plus utiliser des terminologies « anciennes » comme « FA isolée » (ou lone AF = FA sans cause détectée), « FA valvulaire/non valvulaire », « FA chronique », lesquelles pouvaient porter à confusion. La FA valvulaire concerne les patients appareillés de valves mécaniques, et ceux souffrant d'une valvulopathie mitrale significative (sténose mitrale au moins modérée).

L'approche 4S : AVC, symptôme, charge et substrat

Lors d'un contact avec un patient avec FA, il faut d'abord caractériser cette arythmie en utilisant l'algorithme « 4S » :

- Le 1^{er} S correspond au risque de survenue d'AVC : on confirme l'usage du score CHA2DS2-VASc dans l'évaluation de ce risque.
- Le 2^{ème} S correspond à la sévérité des symptômes (évalué selon le score EHRA modifié (voir figure 2), et un questionnaire de qualité de vie.

FIGURE 2. Score EHRA

SCORE	Symptômes
1	Aucun
2a	Mineurs
2b	Modérés
3	Sévères (activités journalières réduites)
4	Très sévères (activités journalières stoppées)

Évaluation clinique de la sévérité des symptômes par le score EHRA. Ce score modifié est à appliquer chez chaque patient et aide dans la prise des décisions thérapeutiques. En effet, on acceptera plus facilement une FA chez un sujet totalement asymptomatique (adapté de la référence 1).

- Le 3^{ème} S correspond à la sévérité clinique et économique de la charge en FA : s'agit-il d'une forme paroxystique, persistante, ou permanente, combien d'épisodes et leur durée, combien d'hospitalisations, quelles complications ?
- Le 4^{ème} S correspond à la sévérité du substrat : quelles sont les comorbidités, les facteurs de risque cardiovasculaires, l'éventuelle cardiomyopathie sous-jacente qui contribuent au développement de l'arythmie (évalué par échographie cardiaque, test d'effort, IRM si nécessaire, ...)

La stratégie A-B-C : atrial fibrillation better care

Le traitement de la FA passe par une prise en charge dite « holistique » abrégée sous l'acronyme A-B-C.

- **A** pour «Anticoagulation/avoid stroke» : usage systématique du CHA2DS2-VASC, HAS-BLED (score hémorragique) avec une bonne utilisation des traitements anticoagulants disponibles. On donnera la préférence pour un AOD (anticoagulant oral direct) sur les AVK. Le score HAS-BLED ne constitue pas une contre-indication à l'anticoagulation.
- **B** pour «Better management», c'est à dire optimiser le contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque, avec des objectifs clairs prédéfinis.
- **C** pour «Cardiovascular and Comorbidity optimization» : identification et correction des facteurs de risques modifiables et comorbidités. À ce titre ; les Guidelines insistent beaucoup sur la surcharge pondérale, et l'abus d'alcool. Le diabète, l'HTA, le syndrome d'apnées du sommeil sont également dans le radar.

L'importance de suivre ces recommandations est démontré dans différentes études et se traduit par un meilleur contrôle de la charge de la FA, mais aussi une réduction significative de la mortalité toutes causes, des AVC ischémiques, des complications hémorragiques et hospitalisations pour raisons cardiovasculaires³.

Usage des montres connectées

Pour de nombreux patients, tensiomètre automatique, plaquette ECG, ECG portable

monocanal, ceintures connectées, font partie de leur arsenal diagnostic qu'ils utilisent à loisir à domicile. Dans l'étude REHEARSE-AF, l'usage d'un petit moniteur cardiaque (plaquette AliveCor), utilisé 2x/semaine pendant 12 mois par a permis de multiplier par 4 le nombre de cas de FA détectés chez des sujets âgés de >65 ans non connus pour souffrir de cette arythmie⁴. Ceci confirme l'importance du diagnostic précoce, en particulier des sujets asymptomatiques. La plupart des montres connectées disposent d'un cardio-fréquencemètre qui à tout instant donne une information sur la fréquence du pouls (voir photo 1) généralement par la technique de la photopléthysmographie (analyse du pouls par le LED de l'appareil).

PHOTO 1.



La montre AW dispose comme la plupart des montres intelligentes actuelles un cardio-fréquencemètre qui suit de manière régulière le rythme du patient. C'est une première façon d'évaluer son rythme, par exemple lors de la pratique du sport. Cette évaluation est basée sur le principe de la pléthysmographie mais ne donne aucune indication quant à la nature du rythme électrique (photo Scavée C.).

Toutefois, cette information ne donne pas une indication détaillée quant à l'activité électrique cardiaque. L'intégration d'un ECG directement dans des montres intelligentes est maintenant une réalité et donne cette information précieuse. Initialement dédiées à l'activité physique, les montres comme l'AppleWatch (série 4, 5 et 6), plus récemment la Withings (ScanWatch) sont des modèles disponibles sur le marché belge qui proposent à tout un

3 Pathak R, Middeldorp M, Lau D. et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of ablation. The ARREST-AF Cohort Study. J Am Coll Cardiol 2014;64:2222-31.

4 Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gravenor MB. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. Circulation 2017;136:1784-1794.

chacun d'enregistrer de façon volontaire un *strip* ECG de 30 secondes (voir photo 2). Il s'agit d'un enregistrement monocanal, correspondant à la dérivation périphérique bipolaire DI selon le triangle d'Einthoven.

PHOTO 2.



La montre AW dispose d'un enregistrement ECG DI directement visible sur l'écran comme illustré sur cette photo. Il s'agit du dipôle entre le bras droit (électrode correspondant à la couronne) et gauche (électrode au dos de la montre). Comme illustré, le majeur de la main droite est au contact de la couronne, le dos de la montre au contact du poignet du bras gauche. L'acquisition du tracé monocanal se fait durant 30 secondes (photo Scavée C.).

Les montres disposent également d'algorithmes de détection automatique de la FA et avertissent le patient lorsque l'arythmie est suspectée (voir photo 3).

PHOTO 3.



Après 30 secondes d'enregistrement, la montre donne une indication sur le rythme : sinusal, fibrillation atriale. Un message « résultat non concluant » est parfois affiché et signifie que l'enregistrement ne peut pas être classifié. Les raisons sont multiples : artéfacts, fréquence cardiaque élevée ou très basse, présence d'électrostimulations par un pacemaker (photo Scavée C.).

Un tracé en PDF (figure 3) d'excellente qualité peut être facilement généré, ce qui rend l'interprétation ultérieure de l'ECG aisée (par exemple en consultation). Il faut rappeler au patient que l'usage de ces montres ne remplace en rien la consultation d'un médecin, et que même des intelligences artificielles de qualité peuvent se tromper de diagnostic. Les champs d'applications de cet ECG sont très larges : détection de la FA, bilan de palpitations, bilan de malaises, extrasystoles, suivi d'un traitement antiarythmique, analyse du QT, ... Notons également que la ScanWatch, et l'AW série 6 disposent également d'un saturomètre.

FIGURE 3 : strip ECG issu d'une AppleWatch. Le tracé identifie correctement un épisode de FA



Une place privilégiée pour l'ablation par radiofréquence

Lorsqu'un patient passe en FA, la stratégie repose sur deux options : le maintien du rythme ou le contrôle de la fréquence cardiaque en supposant dans ce cas de figure que la FA sera consacrée. Pour le maintien du rythme, il y a deux options : rétablir un rythme normal soit par l'entremise d'un médicament avec ou sans cardioversion électrique, soit l'ablation par radiofréquence. Durant le suivi, le cardiologue peut toutefois, après concertation avec le patient décider de changer de stratégie. Le choix d'une option n'est donc pas un renoncement définitif aux autres alternatives. Fin des années nonantes, Michel Haissaguerre fut le premier à Pessac en France à introduire les techniques ablatives de la FA, qui restent encore aujourd'hui le seul traitement curatif⁵. Ces techniques d'ablation restent parmi les

5 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.

plus difficiles et délicates de l'électrophysiologie, car elles impliquent la manipulation de sondes dans des structures à la paroi fine, et au contact d'organes voisins fragiles comme l'œsophage. Habituellement, l'ablation est proposée en cas d'échec du traitement antiarythmique, comme souligné par les Guidelines qui la hissent en Classe I (précédemment Classe IIa). L'isolation permanente des veines pulmonaires (VP) est recommandée dans cette indication (Classe I, niveau d'évidence A). Dans certains cas (sujets jeunes symptomatiques), l'ablation peut être réalisée comme traitement de 1^{er} choix (Classe IIa) avant même d'entamer un traitement par antiarythmique. L'expérience de cette intervention est grande depuis les travaux de Haissaguerre, et de nombreuses études ont mis en exergue la supériorité de cette technique (quel que soit l'énergie utilisée : radiofréquence, cryothérapie, Laser) comparée aux antiarythmiques seuls⁶. Plus récemment, des investigateurs ont réussi à démontrer un bénéfice qui va au-delà de l'amélioration de la qualité de vie puisque l'ablation de FA permet chez les sujets avec une insuffisance cardiaque d'améliorer leur fraction d'éjection ventriculaire gauche, mais surtout leur taux de survie⁷. Ceci a bien entendu modifié les recommandations concernant la FA (parox, ou persistante) associée à de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Dans cette situation particulière mais fréquente, l'ablation peut être proposée en 1^{ère} ligne avec un niveau de Classe I. L'objectif visé est une amélioration de la morbi/mortalité du patient. Ce bénéfice n'a toutefois pas été prouvé dans le groupe de sujets avec fonction cardiaque normale.

Message à retenir

- *Le diagnostic de FA doit être confirmé par un tracé ECG.*
- *Une caractérisation précise et structurée de la FA, incluant : le risque d'AVC, la gravité des symptômes, de la charge ainsi que du substrat de la FA, permet d'améliorer le traitement personnalisé des patients (approche holistique).*
- *Les principaux facteurs de risque de récurrence de la FA doivent être évalués et pris en compte dans la prise de décision concernant le traitement.*
- *L'usage des nouveaux outils diagnostics comme les montres ECG pour le dépistage augmentent considérablement les possibilités d'identifier des patients développant l'arythmie.*
- *Les patients dont le risque d'AVC est établi doivent être protégés par des anticoagulants. Les AOD sont les anticoagulants à utiliser en première intention.*
- *L'ablation est un traitement curatif par excellence et est une alternative sûre et supérieure aux antiarythmiques qui améliore de manière très nette la qualité de vie. En présence d'une cardiomyopathie avec altération de fonction, l'ablation par cathéter améliore la fonction du ventricule gauche et la survie de la plupart des cas.*

6 Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498_2505.

7 Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417_427.



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

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

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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

Anticoagulants oraux directs : bien les utiliser chez les patients complexes en fibrillation auriculaire

Professeur Cédric Hermans
Service d'Hématologie Cliniques universitaires Saint-Luc

Effet thérapeutique prévisible, absence de monitoring, rapidité d'action et de réversibilité, représentent autant d'atouts des anticoagulants oraux directs (AODs). Ces molécules ont clairement démontré leur supériorité par rapport aux anti-vitamines K (AVKs) chez les patients en fibrillation auriculaire (FA) devant être anticoagulés. En atteste une moindre incidence d'accidents ischémiques, d'hémorragies majeures et de mortalité parmi les patients en FA sous AODs par rapport aux AVKs.

Ces bénéfices sont-ils retrouvés chez des patients plus complexes, qu'ils soient très âgés, diabétiques ou avec insuffisance rénale ? Il s'agit d'autant de questions pertinentes auxquelles les cliniciens sont quotidiennement confrontés. L'élimination rénale des AODs, les risques hémorragiques majorés observés parmi les personnes âgées, l'impact du diabète sur la gestion des traitements antithrombotiques représentent en effet des sujets fréquents de préoccupation que ce webinaire avait l'ambition d'adresser.

AODs aussi efficaces chez les personnes très âgées

Les grandes études de phase 3 ayant démontré le rôle des AODs parmi les patients en FA avaient inclus des personnes âgées ou très âgées. Ce sont toutefois des études plus récentes observationnelles et des registres ayant enrôlé exclusivement des personnes âgées qui confirment que, parmi les patients en FA de plus de 75 ans, les AODs entraînent moins de complications hémorragiques et thrombotiques majeures que les AVKs.

Ces bénéfices ont été confirmés au-delà de 80 ans. C'est ce que démontre une vaste étude réalisée en France (Safir, Hanon et al.) qui confirme parmi des patients dont l'âge moyen était de 86 ans que le

rivaroxaban protège aussi bien que les AVKs vis-à-vis des accidents thrombotiques mais est clairement associé à une moindre incidence de complications hémorragiques, tant redoutées chez ces patients.

AODs et insuffisance rénale : nouvelles perspectives

FA et insuffisance rénale (IR) sont fréquemment associées. Dix à 20 % des patients avec IR sont en FA. L'anticoagulation par AVK se révèle fréquemment difficile chez les patients dialysés. Alors que les grandes études de phase 3 ont exclu les patients avec IR sévère compte tenu de l'élimination rénale de ces molécules, de plus en plus de données suggèrent que les AODs peuvent être utilisés avec succès chez ces patients. Des données pharmacocinétiques démontrent en effet que l'aire sous la courbe, témoin de la réelle exposition au traitement est doublée pour les patients sous rivaroxaban avec insuffisance rénale sévère. En d'autres termes, parmi ces patients, une demi-dose de rivaroxaban (10 mg/jour) est équivalente à une dose de 20 mg/jour chez un patient sans IR. Ces données justifient que deux AODs inhibant le facteur Xa (apixaban et rivaroxaban) sont actuellement approuvés par le FDA chez les patients avec IR sévère et en dialyse.

Les données de vastes registres récents, surtout aux USA, semblent en effet plaider en faveur des bénéfices de certains AODs parmi les patients en IR, y compris en dialyse. Les conclusions des études randomisées en cours, y compris en Europe, seront indispensables pour promouvoir une plus large utilisation des AODs dans ce contexte. Ces données seront d'autant plus pertinentes que les AODs semblent exercer un effet néphroprotecteur. Les patients en IR sous AODs pourraient ne pas développer de calciphylaxie favorisée par



Revivre le WEBINAIRE du Louvain Médical du 27 mai 2021

" La Fibrillation Auriculaire : diagnostiquer et traiter "

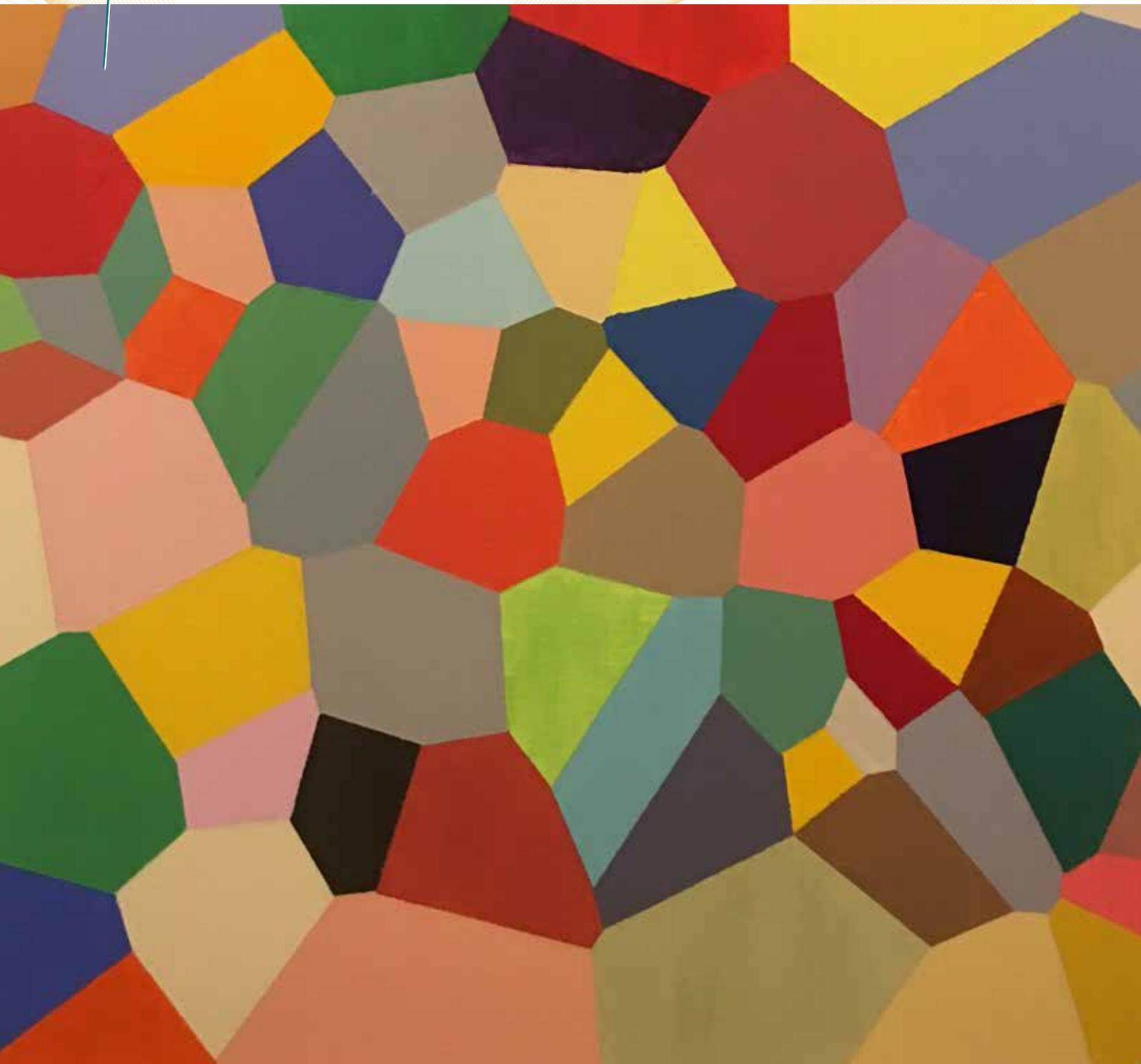
l'inhibition de la vitamine K. En outre, la moindre incidence de dégradation de la fonction rénale et de survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients sous AODs en comparaison aux AVKs sont autant d'observations prometteuses. Pas étonnant dans ce contexte que les sociétés scientifiques internationales de néphrologie, soucieuses de protéger les reins, recommandent les AODs chez les patients candidats à une anticoagulation orale et dont la fonction rénale est compromise.

AODs : aussi pour les patients diabétiques

Les patients diabétiques tirent les mêmes bénéfices des AODs que les patients sans diabète. Telle est l'observation de plusieurs études qui ont démontré que par rapport aux AVKs, les AODs réduisent les risques d'AVC, d'embolies systémiques et de décès cardiovasculaires parmi les patients cumulant diabète et FA.

AODs au quotidien : conseils pratiques

La bonne utilisation des AODs impose le respect de quelques précautions rappelées lors de ce webinaire. L'association aspirine – AOD est rarement justifiée à distance d'un accident vasculaire artériel. Les AODs réduisent l'incidence d'accidents hémorragiques mais favorisent les hémorragies digestives. Toutes les mesures préventives sont donc recommandées. La gestion des gestes invasifs est aisée, ne nécessitant qu'une interruption de 24 à éventuellement 48 heures sans substitution par HBPM pour la plupart des procédures.



COVID-19
Pandémie : origine
Complotisme

MED-UCL
Vaccinations anti-COVID-19

Histoire de la Médecine
Médecine et nombre

Livres Lus
Guy Rousseau

Art et Médecine
Un Churchill méconnu



AMA CONTACTS 118 JUIN-JUILLET-AOÛT 2021

EDITORIAL

Dominique Pestiaux 338

COVID-19

Origine de la pandémie COVID-19 : zoonose ou fuite de labo ? Pourquoi est-ce utile de le savoir ?

Chantal Daumerie 340

Complotisme et anti-vaxx

Maurice Einhorn 342

MED-UCL

Quelques échanges intéressants sur la liste « Med-UCL » à propos des vaccinations anti-COVID-19

Daniel Vanthuyne 343

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Et la médecine s'est fait nombre

Jean-Claude Debongnie 345

LIVRE LUS

Recensement d'un livre de Guy Rousseau

Yves Pirson 348

ART ET MÉDECINE

Un Churchill méconnu

La disparition tourmentée d'une œuvre

Carl Vanwelde 350

Ce numéro fait la part belle à l'épidémie de la COVID-19 dans ses aspects les plus controversés, notamment en ce qui concerne son origine et la résistance d'une partie de la population à se faire vacciner.

Depuis l'émergence de ce virus qui a bouleversé nos vies dans un contexte d'incertitude et donc d'inquiétude, nous avons découvert la maladie et sa symptomatologie atypique et multiforme au fur et à mesure que les patients défilaient dans nos consultations et que les chercheurs en découvraient les différentes facettes. Sur la banque de données Medline, il y a 145.511 références indexées à la date du 16 juin 2021. Jamais sans doute, le temps entre le début de la maladie et la mise en route d'une vaccination efficace et sûre n'a été si court, preuve de la qualité et de l'importance d'une démarche de recherche de solutions alliant la clinique à la recherche, qu'elle soit fondamentale (sur l'ARN depuis des années...) ou appliquée.

La question des nombres est également évoquée et l'exemple cité de Pierre-Charles Alexandre Louis est intéressant à plus d'un titre puisqu'on pourrait considérer qu'il est le précurseur de l'EBM (*Evidence-Based Medicine*) en démontrant l'inutilité de la saignée par un essai comparatif réalisé et publié en 1835. L'article parcourt l'histoire et l'actualité plus récente pour nous démontrer l'importance de l'EBM mais sans doute aussi l'importance d'une EBP (*Evidence-based practice*) d'autant que Sackett a toujours dit que l'EBM n'était pas un « cookbook » ... Expérience du praticien et valeurs du patient sont plus que jamais au cœur de notre pratique.

Le portrait saisissant de Winston Churchill nous rappelle que l'art est un moyen et un besoin pour mettre en évidence la personnalité et la dimension émotionnelle d'un homme qui, malgré un état de santé problématique, a joué un rôle essentiel dans le plus grand conflit mondial du xx^{ème} siècle.

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

*BUREAU 2021

Martin Buysschaert, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Daniel Vanthuyne, Yves Pirson, Maurice Einhorn

EDITEUR RESPONSABLE

Martin Buysschaert
Avenue E. Mounier 52, Bte B1.52.15 – 1200 Bruxelles

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Nous appliquons la nouvelle orthographe, grâce au logiciel Recto-Verso développé par les linguistes informaticiens du Centre de traitement automatique du langage de l'UCLouvain (CENTAL).

COUVERTURE

Tableau d'André Goffinet représentant un « diagramme de Voronoi »

Et les « carnets de voyage d'un explorateur » brillant sont sans aucun doute une lecture de l'été qui s'impose et illustre l'importance et la qualité de la recherche décrite avec humour et passion pour nous emmener dans un nouveau voyage autour de la cellule et de ses particularités qui ont joué un rôle essentiel dans la résolution de la pandémie. Le parcours de Guy Rousseau est exemple et modèle pour de nombreux chercheurs.

Ce numéro et l'importance qu'il accorde à la science et la recherche est sans doute l'occasion de partager le dernier ouvrage d'Axel Kahn dans lequel il écrit ceci (1) :

« Parce que les données peuvent se révéler incomplètes ou trompeuses, parfois erronées, et que leur traitement rationnel peut comporter des biais, un savoir n'est que la plus grande probabilité de la vérité à un moment donné et compte tenu des éléments disponibles. »

« L'immédiateté, accrue par l'usage des réseaux sociaux, de l'affirmation de plus en plus véhémente de son opinion et de ce que l'on croit savoir (un oxymore) laisse la raison à distance. Elle se trouve réduite à la portion congrue dans la limite des 240 signes d'un tweet ! »

« La société dans son ensemble est fragilisée en ce que discussion et dialogue laissent place à la juxtaposition indiscriminée de certitudes totalement irréductibles les unes aux autres. »

Le forum Med-UCL est toujours bien actif et quelques exemples en sont repris dans cette édition. Les réponses de nos collègues des différentes disciplines concernées aux Cliniques universitaires Saint-Luc sont argumentées, rigoureuses, scientifiques et... bien utiles pour la pratique quotidienne. N'hésitez pas à rejoindre le forum. D. Vanthuyne nous explique la procédure pour s'inscrire. Une bonne occasion de pratiquer en accord avec les données actuelles et inévitablement changeantes de la science.

Le bureau éditorial de la revue vous souhaite une bonne lecture de ce numéro qui précède des vacances dont chacun a le plus grand besoin après les efforts consentis pendant ces deux dernières années.

Dominique Pestiaux

(1) Kahn Axel. Et le bien dans tout ça ? Les essais Stock. Editions Stock, 2021. ISBN : 978-2-2340-9138-2. P.109-11.

Origine de la pandémie COVID-19 : zoonose ou fuite de labo ?

Pourquoi est-ce utile de le savoir ?

Chantal Daumerie

La pandémie COVID-19 est une catastrophe humaine, médicale, sociétale, économique. Dans notre petit pays, fortement touché en raison de sa situation géopolitique, on compte au printemps 2021 environ 25000 décès pour 11 millions d'habitants, soit 0.2 à 0.3%. Ce n'est pas un scénario à la Stephen King, mais suffisant pour désorganiser notre société, révélant une fragilité que nous ne soupçonnions probablement pas.

Connaître l'origine du virus SARS-CoV-2 est un enjeu fondamental afin d'éviter une prochaine pandémie, potentiellement pire que celle que nous traversons.

La connaissance de l'origine du virus SARS-CoV-2 est un élément crucial de la stratégie future de prévention, et souligner qu'une fuite accidentelle d'un laboratoire à Wuhan ne relève en rien d'une théorie du complot ni du « China bashing », mais doit être prise en compte sérieusement. Elle refait surface récemment.

Il existe deux théories sur l'origine du virus.

La **première** est que, comme dans de nombreux cas précédents, un précurseur du SARS-CoV-2 existait chez l'animal et a fini par passer chez l'homme. COVID-19 serait une « zoonose naturelle ». Les arguments sont historiques et contextuels. Historiquement, ce mécanisme zoonotique explique les épidémies d'influenza (grippe), de Ebola, de coronavirus type MERS, SADS (porcs), et même l'épidémie de SARS en Chine en 2002. Des coronavirus apparentés au virus SARS-CoV-2 ont été isolés chez des chauves-souris testées dans le Sud-Ouest de la Chine (province du Yunnan). Le coronavirus de chauve-souris le plus proche de SARS-CoV-2 est appelé RaTG13, isolé partiellement en 2014 et dont la séquence complète a été publiée en 2020 dans la célèbre revue « Nature ». Les zoonoses naturelles font aussi appel à un hôte intermédiaire entre l'animal porteur d'origine et l'homme. Dans le cas de SARS-CoV-2, le pangolin fut un temps présenté comme un hôte intermédiaire potentiel, hypothèse maintenant abandonnée.

Il est aisé de comprendre que, si COVID-19 est une zoonose naturelle, la prévention d'une future pandémie nécessite de continuer à cataloguer et étudier les virus de la faune sauvage et les mécanismes biologiques par lesquels ils sont susceptibles d'infecter des hôtes intermédiaires et éventuellement notre espèce. Il faut donc renforcer les programmes « PPP » pour « Pandemic Prediction Prevention », au risque de voir proliférer les laboratoires P3 et P4 et les expériences à risque.

La **seconde hypothèse** pour expliquer l'origine du SARS-CoV-2 est que le virus a été engendré dans un laboratoire

du Wuhan Institute of Virology (WIV) d'où il s'est échappé accidentellement. Si COVID-19 résulte d'une fuite accidentelle d'un coronavirus cultivé au laboratoire, à l'opposé de celle schématisée plus haut, il faut en effet approcher les virus de la faune sauvage avec prudence et les étudier uniquement si un bénéfice est avéré, et dans des conditions de laboratoire adaptées.

On voit bien l'enjeu capital de la question de l'origine, non seulement envers la Chine mais aussi et surtout envers l'humanité entière.

Quels arguments avérés peuvent-ils être avancés pour y voir plus clair ?

La possibilité d'une « fuite » fut évoquée dès janvier 2020, y compris en Chine, mais écartée par les autorités chinoises qui ont interdit toute discussion en la matière, comme le montre un email envoyé par la directrice du WIV au personnel de son Institut.

Dans nos pays, l'hypothèse était soutenue surtout par des milieux de tendance populiste, souvent présentée avec des accents complotistes, et relayée en période pré-électorale aux USA par des milieux « trumpistes ». La réaction immédiate des milieux scientifiques a été de nier cette origine purement et simplement, en la cataloguant de « conspirationniste », mensongère, dangereuse, etc... Quelques irréductibles, comme le collectif « DRASTIC » (<https://drasticresearch.org/>) n'ont pas accepté l'argument d'autorité et ont investigué les choses le plus objectivement possible. Ils ont découvert beaucoup de faits désagréables et dérangeants.

En mars 2020, *Nature Medicine* a publié un article (1) prétendant démontrer que l'origine du virus est purement naturelle et que les autres théories n'ont guère de sens. Il est rapidement apparu que cet article contient de nombreuses imprécisions qui le rendent partial. Deux auteurs n'y mentionnent pas leur conflit d'intérêt évident lié au fait qu'ils sont consultants en santé publique en Chine.

La seconde illustration concerne l'article (2) présentant le virus de chauve-souris RaTG13 dont une séquence partielle avait été publiée sous un autre nom plusieurs années auparavant, ce qui n'est pas noté dans l'article.

Les chauves-souris ont été analysées dans des grottes du Yunnan où, déjà en 2012, six ouvriers collectant du guano dans ces grottes ont fait une pneumonie grave dont trois sont décédés. Cette pneumonie présentée comme fongique présente des signes très évocateurs du SARS, et des virologues du WIV, sous la supervision du Dr Zhengli Shi, ont été appelés en consultation et ont identifié des coronavirus.

La base de données de séquences virologiques du WIV a disparu à l'automne 2019, prétendument suite à un crash de serveur et aucun backup n'est disponible. De plus, le site web du WIV a été considérablement modifié début 2020 et les projets d'expériences du groupe de Zhengli Shi ne sont plus accessibles.

Les articles (3) présentant les coronavirus de pangolins ont eux aussi donné lieu à des réactions très négatives, en particulier parce que les séquences initiales étaient de piètre qualité. La théorie du pangolin en tant qu'hôte intermédiaire est actuellement abandonnée, même par la mission de l'OMS.

Contrairement à ce qui a été prétendu début 2020, des recherches à risque sur les coronavirus ont bien été conduites à Wuhan depuis des années, au WIV ainsi que dans des laboratoires de l'Université de Wuhan, et dans des laboratoires commerciaux de biotechnologie. Pendant la période 2005-2020, des chercheurs du WIV ont, sous la supervision du Dr Zhengli Shi, parcouru la Chine et quelques autres pays (Kenya par ex.) pour collecter des virus de chauves-souris. Le Dr Shi a même gagné le surnom de « bat woman » et s'est ainsi imposée comme la spécialiste mondiale de la question, ce qui lui a permis d'obtenir de nombreux crédits en Chine et de collaborer avec des laboratoires américains, en particulier celui du Dr Ralph Baric (U. North Carolina, Chapel Hill).

En 2012, la communauté virologique fut secouée par une controverse à propos d'expériences de modification génétique de virus influenza, effectuées pour comprendre comment le virus peut devenir plus dangereux. Faites à Rotterdam par l'équipe du Dr Ron Fouchier, ces expériences, appelées « gain of function » (GOF) (c'est-à-dire modifier un virus issu de la nature en accélérant ses mutations in vitro) ont été considérées comme à risque et les discussions animées ont résulté en un moratoire américain instauré en 2014 (sous Obama), et levé par Trump en 2017 suite à de nombreuses exemptions, en particulier attribuées au Dr Baric, sur recommandation du Dr Anthony Fauci. Notons que ce moratoire n'a jamais concerné la Chine et que les expériences GOF ont continué à Wuhan, en collaboration avec l'association EcoHealth Alliance, basée à New York et dont le président est le Dr Peter Daszak.

EcoHealth Alliance (EHA) a pour principal objectif de participer à la prédiction et prévention des pandémies. Bien soutenue par plusieurs « grants » américains (NIH/NIAID, USAID, DARPA) et privés, EHA collabore depuis des années avec le Dr Zhengli Shi au WIV et des crédits du NIH ont servi à subsidier les travaux de Wuhan. Or, le Dr Daszak est chargé de diriger une commission d'enquête du *Lancet* sur l'origine du virus et fait partie de la « China-WHO joint mission ». Il n'a jamais fait état de son conflit d'intérêt et est probablement le plus virulent à l'hypothèse d'une fuite à Wuhan.

Ces données ne prouvent pas une fuite au WIV, ce qui est impossible puisque les autorités chinoises ont bloqué les tentatives dans ce sens lors de la « joint mission » dont le rapport est connu. Mais les faits sont tellement troublants qu'ils nécessitent et méritent réflexion. C'est ce qui a fait l'objet de lettres ouvertes, comme, par exemple, celles publiées dans le *Wall Street Journal* ou *Le Monde* suite au rapport de l'OMS, aux données trop incomplètes.

En conclusion, connaître l'origine du virus SARS-CoV-2 est crucial pour définir les mesures à prendre en vue d'éviter une prochaine pandémie. C'est pourquoi un complément d'enquête est demandé à l'OMS par plusieurs scientifiques, avec un meilleur accès aux données et sans exclure l'origine par fuite accidentelle d'un coronavirus étudié au WIV à Wuhan, ce qui est actuellement l'hypothèse la plus probable.

Références

1. Andersen KG *et al.* The proximal origin of SARS-COV-2. *Nature Medicine*. 2020; 26: 450-452.
2. Zhou P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270-273.
3. Yiao K. *et al.* Isolation of SARS-Cov-2 related coronavirus pangolins. *Nature*. 2020; 583: 286-389.

Complotisme et anti-vaxx

Maurice Einhorn

L'épidémie de COVID-19 a donné lieu à toutes sortes de spéculations quant à son origine. Si l'explication d'une « fuite » virale du laboratoire de Wuhan ne peut être simplement balayée d'un revers de la main, les adeptes des véritables théories complotistes y ont trouvé du grain à moudre en abondance. « *L'incertitude, la peur et la complexité de la pandémie de COVID-19 ont alimenté des théories du complot. Celles-ci prétendent 'expliquer' les causes de la pandémie et désigner qui en bénéficie. Une étude mondiale menée dans 28 pays a révélé que plus de trois personnes interrogées sur dix pensent que la propagation du virus de la COVID-19 est sciemment organisée par une puissance étrangère ou une autre force* », souligne la Commission européenne dans une mise au point globale concernant le phénomène du complotisme. L'OMS a, de son côté, lancé une campagne de sensibilisation au risque de propagation d'informations fausses et erronées sur la pandémie.

Le point commun de toutes ces manifestations conspirationnistes ? « *Dénoncer une prétendue machination secrète expliquant la pandémie et désigner des responsables : le plus souvent Big Pharma, George Soros, Bill Gates ou encore, en France, le gouvernement* », explique le quotidien *Le Monde*.

Dès le moment où l'on a entrevu la possibilité de la mise au point rapide d'un vaccin, c'est la mouvance de ceux que l'on appelle aujourd'hui les anti-vaxx qui a commencé à se manifester plus ou moins bruyamment. On voit actuellement de plus en plus souvent des manifestations d'une convergence de ces deux dérives. Si l'on ne peut pas totalement écarter l'hypothèse d'un virus « échappé » du laboratoire de Wuhan, une hypothèse moins marginale qu'on pourrait le penser, les complotistes, eux, voient l'origine de la pandémie dans la dissémination volontaire du virus utilisé comme une arme contribuant au développement de l'hégémonie chinoise. La maîtrise relativement rapide de l'épidémie en Chine, parallèlement à son expansion dans les autres pays, même leur apparaît comme une véritable « preuve » à l'appui de leur thèse.

La diffusion des premiers vaccins anti-COVID a, par ailleurs, donné libre cours aux diatribes classiques des anti-vaccinateurs, revenant sans cesse sur les arguments irrationnels qui sont les leurs depuis des décennies. Un de leurs arguments fallacieux classiques, à savoir que la rougeole et la coqueluche par exemple seraient, à les entendre, des maladies tout à fait bénignes, est évidemment difficile à appliquer à la COVID-19, une maladie qui s'accompagne

assez souvent de complications redoutables. On a dès lors vu fleurir ces derniers temps l'expression de véritables théories complotistes qui ne s'accompagnent plus guère d'explications pseudo-médicales ou scientifiques, mais voient dans la vaccination de masse actuelle une des manifestations les plus criantes d'un complot dont seraient victimes les personnes vaccinées. Cela a commencé par la certitude qu'ont les anti-vaxx complotistes les plus radicaux de l'incorporation de micropuces dans les vaccins, ce qui permettrait de suivre et de contrôler les populations. Le nom de Bill Gates est souvent cité comme étant à la base de cette initiative, certains l'épinglant même comme le « créateur » de la pandémie.

L'exemple le plus effrayant de ces théories complotistes est celui de 'Natural News', mouvement d'extrême-droite, qui diffuse des newsletters envoyées à la chaîne dans le monde entier. Pour Michael Allen Adams, son fondateur, qui parle des « *fascistes médicaux* », de la « *tyrannie médicale* » et du « *faucisme* » (allusion à Anthony Fauci, directeur des *National Institutes of Health*), allant jusqu'à établir des comparaisons avec les nazis, il est essentiel de dévoiler ce qui se cache derrière la vaste campagne de vaccination actuelle, à savoir le projet de tuer des Américains à l'aide du vaccin, pour les remplacer par des immigrants illégaux. Il n'en veut pour preuve que le fait que les CDC encouragent très fortement les citoyens US à se faire vacciner et qu'ils ne font absolument pas la même chose chez les illégaux. On remarquera en passant que c'est là l'une des variantes de la théorie complotiste du « grand remplacement », lancée par l'écrivain d'extrême-droite Renaud Camus.

Michael Adams, se fondant sur son interprétation très personnelle d'une publication du Salk Institute, croit par ailleurs pouvoir en conclure que ce très respectable institut « *vient de reconnaître que les vaccins anti-COVID sont des armes de dépopulation* ». Tous ces discours, pour délirants qu'ils soient, ont un impact particulièrement négatif en termes de santé publique dans la mesure où ils alimentent la peur du vaccin largement répandue dans la population, particulièrement chez les jeunes, d'autant plus que l'abondante publicité faite autour d'accidents thrombotiques survenus après l'administration du vaccin d'AstraZeneca a évidemment fortement alimenté l'argumentaire des anti-vaxx, même si le lien de cause à effet en la matière n'a guère été démontré à cet égard et si cette véritable campagne néglige totalement l'existence de thromboses liées à l'infection virale elle-même.

Quelques échanges intéressants sur la liste « MED-UCL » à propos des vaccinations anti-COVID-19

Daniel Vanthuyne
Pr. ém. CAMG UCLouvain

MESSAGE 1

Envoyé : mardi 18 mai 2021 12:03 Dr Hervég Claire

Objet : réaction vaccin COVID Pfizer

Une patiente de 56 ans souffrant d'une PR et de diverses allergies (clarithromycine, iso bétadine, latex, lidocaïne,) a présenté en post vaccination immédiat une réaction cutanée (Visage rouge et chaleur à l'injection) ensuite du prurit et une sensation d'étouffement la nuit qui a suivi. Résolution spontanée.

La rhumato a préconisé la prise de médrol et anti H1 avant la dose 2.

Qu'en pensez-vous ?

Dr Hervég Claire

antihistaminique ni le médrol...)... l'avantage pourrait primer chez cette patiente.

Par contre, j'évitais le médrol sur base d'une balance intérêt (très faible rôle additionnel ici) / risque (interférence avec immunité vaccinale) clairement défavorable.

Enfin, comme souvent depuis le début de la vaccination COVID, peut-être le moment de mettre de l'ordre dans les «allergies» de cette patiente (allergie à la lidocaïne est quasi un mythe c'est-à-dire exceptionnellement confirmée, e.a.); les allergologues restent à votre disposition pour vous y aider!

Bien cordialement,

Charles Pilette.

<https://www.srf.ch/sendungen/content/download/19386661/file/S...>

Réponse le 18/05/21

Chère collègue,

Sur base du tableau décrit (absence d'aspect brutal, de prise en charge, de dosage de tryptase, et du caractère atypique et différé des manifestations nocturnes, ainsi que de l'évolution spontanément favorable), on ne peut pas retenir le diagnostic d'anaphylaxie. Cette patiente semble avoir présenté une dégranulation mastocytaire non spécifique ; peut-être est-elle sujette à ce type de réaction, comme le laisse présager ses antécédents médicaments variés.

Il n'y a pas de consensus concernant une prémédication antihistaminique avant vaccination (à ma connaissance seuls nos collègues suisses la recommande clairement dans ces cas, cf annexe) : celle-ci offre l'avantage d'éviter ce type de «réaction» non spécifique à la seconde dose, mais aussi le désavantage de masquer d'éventuels signes cutanés d'une vraie anaphylaxie (dont ne protège absolument pas un

Information complémentaire du 19/05/21

Dans un article du *New Yorker* daté du 13 mars 2021 la journaliste Sue Halpern décrivait les raisons des difficultés initiales d'approvisionnement en vaccins ARNm aux USA (décembre 2020). Elle y mentionnait que les bouchons des flacons sont en latex.

Si votre patiente a de (gros) antécédents d'allergie au latex, ceci pourrait être suffisant pour expliquer sa réaction. Comme de nombreux hôpitaux belges, Saint-Luc est un hôpital «*Latex-free*» : les bouchons de tous les produits injectables sont en silicone ou autres produits sans latex. Même chose pour les gants chirurgicaux ou de soins. Il n'y a plus d'objets en latex dans l'hôpital. C'est quasi devenu un standard aujourd'hui.

Je présume que les fabricants de vaccins anti-COVID n'ont pas eu le choix des matériaux devant l'urgence sanitaire.

Ph Baele

Prof Émérite d'anesthésiologie UCLouvain

MESSAGE 2

Le mar. 4 mai 2021 à 14:35, Patrick Verhoeven a écrit :

Une femme de 62 ans a eu son vaccin Pfizer le 14.04 et a fait dans le 1/4 h suivant une forte réaction lipothymique avec tremblement, sudation et sensation d'absence de force dans les jambes, tachycardie et poussée hypertensive à 190. Spontanément résolutif avec repos et Trend.

Dans ses antécédents elle a fait de nombreuses «réactions» à des AB (Bactrim, Biclar) ainsi qu'à certains aliments (coques)

avec fort syndrome naso-pharyngé instantané mais sans Quincke authentifié.

Un épisode bref en soin intensif pour une «intoxication» à la prilocaïne (methémoglobinémie) en post op petite orthopédie, avec forte dyspnée il y a 1 an ou 2.

Fibromyalgie et spasmophilie connues.

Tests cutanés larges négatifs 100 % en 2015 et aucun signe de trouble d'immunité type humorale avec IgE négatives en 2005 chez allergologues suite à épisodes suspects d'allergie.

Faut-il considérer cet épisode post vaccin comme un important effet secondaire ou comme une potentielle allergie qui contre-indiquerait le second vaccin qui doit se faire le 14.05.2021 ?

Dr P Verhoeven

Réponse du 04/05/21

Ce tableau clinique évoque une réaction non spécifique, de type vagale (avec hypertension rebond). Certainement pas une réaction allergique/anaphylactique.

Même si on peut comprendre, conseiller la seconde en milieu hospitalier ne fera que surenchérir (et augmenter le risque que la même réaction se reproduise) et ne pas faire la seconde dose sur base d'une réaction vagale me semblerait fort dommage !

Je conseillerai de faire la seconde dose patiente allongée et ... après avoir rassuré et expliqué (encore et encore...)

Charles Pilette.

MESSAGE 3

Objet : [MedUCL] Comirnaty et Taxol 04/05/21

Une patiente de 56 ans traitée pour une néoplasie du sein a présenté au moment de l'injection de Taxol des bouffées de chaleur et le sentiment d'avoir les membres très lourds, et ce durant seulement 10 minutes. Asymptomatique par la suite.

Les assistants d'oncologie préconisent de reporter la 2ème dose du Vaccin Comirnaty (qui devrait en principe avoir lieu demain), en arguant de la présence de PEG 400 tant dans la préparation de Taxol que dans le Comirnaty.

Il me semble que cette précaution n'est pas utile car j'ai des doutes sur l'origine allergique de cette réaction.

Par ailleurs, la patiente craint à présent cette 2ème dose, ce que l'on peut comprendre, et me demande si celle-ci peut être reportée sans risque de mettre la vaccination en péril, et si oui, combien de temps.

Merci de vos avis.

Guy Beuken
C.A.M.G. UCLouvain

Réponse du 05/05/21

D'accord avec vous que ces manifestations ne sont en effet absolument pas (du tout) évocatrices d'une hypersensibilité immunologique (au Taxol).

NB: le Comirnaty contient du PEG 2000 et pas 400, et la réactivité peut être assez sélective en fonction du poids moléculaire du PEG (juste pour info et sans relation avec le cas décrit).

Bien cordialement,

Charles Pilette.

Autre réponse du 06/05/21

Il y a 2-3 mois j'ai lu que le CDC autorisait une 2ème dose jusqu'à 6 semaines. Depuis lors ?

B Vandercam

VOUS SOUHAITEZ PARTICIPER À LA LISTE « MED-UCL » ?

Pour s'abonner à notre liste, la procédure est très simple :

1. Choisissez l'adresse-mail avec laquelle vous souhaitez vous abonner à la liste.
2. Envoyez un message à **sympa2@listes.uclouvain.be** avec l'adresse à partir de laquelle vous souhaitez vous abonner. Sympa n'est pas une personne mais un automate de gestion de listes de diffusion.
3. En **objet** du message, écrivez : **subscribe med-ucl Prénom Nom** (indiquez vos propres prénom et nom).
4. Laissez le corps du message vide. **Pas de signature !**

Vous recevrez ensuite un message vous informant que votre demande a été acceptée.

En fonction de la disponibilité du gestionnaire, **le délai de réception de la notification peut varier**. Il est inutile d'envoyer plusieurs demandes.

Une fois votre demande acceptée, le message que vous recevez confirme votre inscription à la liste. Ce message contient plusieurs informations capitales qu'il convient de sauvegarder.

1. votre mot de passe de liste. Vous pouvez le modifier en ligne en vous connectant sur l'environnement de liste ;
2. des informations détaillées sur la liste : son objet, l'adresse web où aller consulter les archives, etc.
3. les conditions d'utilisation de la liste : sujets de discussion autorisés et exclus, netiquette, informations légales, politique de confidentialité, etc.

COMMENT L'UTILISER ? :

Envoyez votre message ou votre question à **med-ucl@listes.uclouvain.be**.

La liste est privée et destinée exclusivement à des médecins UCLouvain. La liste est modérée, il est donc possible qu'il y ait un léger délai entre l'envoi de votre message et sa transmission aux membres de la liste.

Quand vous envoyez un message ou quand vous répondez (Reply), ce message est envoyé à toutes les personnes inscrites sur la liste. **Assurez-vous de l'intérêt collectif de votre message !**

N'hésitez pas à renvoyer un **feed-back** concernant les cas débattus ; le suivi des échanges intéresse particulièrement les médecins qui ont collaboré mais aussi tous les participants à la liste.

Et la médecine s'est fait nombre ⁽¹⁾

Jean-Claude Debongnie

On pourrait croire que le nombre et ses dérivées mathématiques et statistiques ont toujours fait partie de la culture, de la science et de la médecine. Il est vrai que depuis presque toujours, de grands esprits l'ont écrit. Pour Pythagore, la réalité peut être décrite intégralement par des valeurs numériques car « les mathématiques nous arrachent au sensible et dévoilent l'harmonie cachée des choses à partir des nombres qui les gouvernent ». Pour Galilée, le grand livre de l'univers est écrit en langage mathématique. Il y a peu (2019), un livre l'affirme encore (« The Universe speaks in numbers : How modern math reveals nature's deepest secrets », Farmelo). En fait, ce n'est que tard dans l'histoire et assez récemment que le nombre s'est installé jusqu'à prendre beaucoup de place (trop ?). Comme l'écrit Régis Debray, « le royaume de la rhétorique a doucement rallié l'empire de la statistique. Si au départ était le verbe, aujourd'hui il y a surtout le nombre. Le chiffre qui tue a, sur le forum, remplacé le mot qui tue ». Cette installation progressive du nombre, dans la culture, dans les sciences et bien sûr en médecine est brièvement racontée.

C'est peut-être au Congo, avec l'os d'Ishango datant de 20.000 ans avant notre ère, porteur de traits, possibles ébauches de calcul, que l'on retrouve la plus vieille trace de nombres. C'est plus probablement en Mésopotamie, berceau de l'écriture, de l'école, de la roue et de la ville, que serait né le calcul, synonyme de cailloux puisque le premier outil de la mémoire chiffrée était un alignement de cailloux. Plus tard, Pythagore (dont le célèbre théorème semble avoir été préfiguré aussi sur des tablettes d'argile en Mésopotamie) a considéré que les nombres décrivaient le monde, par exemple les intervalles entre les notes de musique. Hippocrate ne fait que rarement mention de nombres et son « expérience » est en fait ce que M Grmek, historien de la médecine, appelle « un tâtonnement expérimental ingénu, premier stade de l'expérimentation, fait d'essais et d'erreurs, comparable à une recette de cuisine », image proposée par Hippocrate lui-même. En l'absence de pesées précises, le médicament, tel l'opium, fait l'objet d'estimations semi-quantitatives, nécessaires pour éviter la toxicité. En effet, le « pharmakon » signifie à la fois remède et poison. Une ébauche de mesure apparaît chez Hérophile école d'Alexandrie) quand il utilise une clepsydre pour évaluer le pouls. Un début de raisonnement expérimental quantitatif est présent chez Galien, par exemple quand il compare le liquide consommé et l'urine produite.

“ *La variole, la plus grande tueuse dans l'histoire, est la première occasion d'évaluations chiffrées dans une maladie (2).* ”

C'est entre 1250 et 1350 qu'a lieu une ébauche de passage de la perception qualitative à une perspective quantitative. Ce changement est associé à une série d'innovations matérielles et pratiques : apparition des premières horloges mécaniques, des canons, des cartes marines, de la perspective en peinture, de la comptabilité double. C'est l'époque de la création de différentes universités en Europe (Paris, Cambridge, Padoue), de l'enseignement de médecine à Bologne et à Montpellier. Pas encore de chiffres et de mesures en dehors de la pesée (approximative) des remèdes.

Le 17^{ie} siècle voit la naissance de l'aspect quantitatif et de l'expérimentation en science. Kepler aurait dit : « Connaître, c'est mesurer et comparer les mesures ». Et Galilée : « Mesure ce qu'on peut mesurer et rends mesurable ce qui ne l'est pas encore ». Ce qu'il fit dans de multiples domaines. Santorio, son contemporain médecin, s'est intéressé aux aspects numériques des phénomènes vitaux, inventant le thermoscope à air, ancêtre du thermomètre, le pulsilogium, chronomètre à mouvement pendulaire pour mesurer le pouls. Il fait des recherches sur les aspects quantitatifs du métabolisme. Sa chaise-balance est célèbre : il restait assis sur un des bras de la balance et mesurait les variations au cours de la journée, ce qui lui permet de découvrir la perspiration, transpiration insensible qui lui paraissait supérieure aux excréments sensibles (urine, selles). L'élaboration de concepts comme la mesure permet alors l'introduction de l'expérience quantitative dans les sciences biologiques et est le support de ce qu'on a appelé l'iatrophysique. Cependant, cela n'a pas encore d'effets sur la pratique médicale, en dehors de l'abandon progressif du savoir antique toujours prôné dans les universités. Celle-ci reste empirique, mais l'empirisme permet de quitter le dogmatisme antérieur (2).

Au 18^{ie} siècle, le besoin de quantifier le monde social pour bien gouverner les nations est né dans différents pays. Le terme *Statistik* (*statisticus* signifie relatif à l'Etat) s'est diffusé en Allemagne. Le terme arithmétique politique s'est imposé en Angleterre et a été repris par Diderot en France comme titre d'un de ses articles de l'Encyclopédie. L'enregistrement de données quantitatives sous forme de tableaux, par exemple, associée au calcul des probabilités permet le développement des statistiques bien utiles pour évaluer les richesses, calculer les impôts ou l'espérance de vie.

La variole, la plus grande tueuse dans l'histoire, est la première occasion d'évaluations chiffrées dans une maladie (2). En 1721, lors d'une épidémie de variole à Boston, la variolisation

c'est-à-dire l'inoculation de pus de varioleux peu malades, méthode utilisée avant Jenner, réduit la mortalité de 14% à 2,4%. Plus tard, Bernoulli, un mathématicien suisse, calcule que la variolisation entraînait un gain de vie de 3 ans (29 ans 7 mois vs. 26 ans 7 mois).

En 1747, James Lind, médecin militaire à bord du navire HMS Ulysse réalise ce qui est considéré comme le premier essai clinique comparatif. Ayant isolé un groupe de douze marins souffrant de scorbut, soumis à la même alimentation, il proposera à chaque groupe de deux une thérapeutique différente : cidre – vinaigre – eau de mer – élixir de vitriol – concoction d'herbes – deux oranges et un citron. Seul ce dernier groupe survivra. Cela donnera lieu à son traité sur le scorbut en 1754, succès immédiat de diffusion internationale. Lind est considéré comme le père de l'hygiène navale, attirant l'attention sur la qualité de l'eau potable, les dangers du sel de plomb recouvrant la vaisselle, les mesures préventives concernant les épidémies de typhus etc... C'est aussi le précurseur de la médecine tropicale : « Essai sur les maladies des Européens pour les climats chauds et les moyens d'en prévenir les suites » (1768).

Au 19^{ie} siècle, ce sera l'explosion statistique dans différents domaines mais c'est avec difficulté que les chiffres et les statistiques s'introduiront en médecine. Limitons-nous à deux figures : Adolphe Quételet en science et Pierre Louis en médecine. Adolphe Quetelet, compatriote né à Gand, mathématicien, après un séjour à l'observatoire de Paris chez Laplace, revient à Bruxelles fonder l'Observatoire Royal, consacré à l'astronomie et aux statistiques. Il devient secrétaire permanent de l'Académie en 1834 et en 1857 organise le premier congrès international de statistiques à Bruxelles. En 1835, il publie son ouvrage central : « Sur l'homme et le développement de ses facultés, un essai de physique sociale », œuvre de retentissement considérable. Élément central, et grande découverte : si on mesure un caractère (la taille par exemple) sur un très grand nombre d'individus, on peut dessiner une courbe des erreurs (courbe obtenue par de multiples mesures du même objet), courbe correspondant à la courbe de Laplace-Gauss. Petit dérivé : l'indice de Quetelet ou IMC, indice de masse corporelle, rapport entre le poids et la taille au carré, indice corrélé à différents risques de maladie, indice largement soutenu par les compagnies d'assurances.

Pierre Louis est à la fois un grand clinicien de l'école anatomo-clinique française de la première moitié du XIX^e siècle et le promoteur de la « méthode numérique » c'est-à-dire l'introduction de nombres en pratique médicale. Après avoir passé sept années comme médecin en Russie, convaincu de l'insuffisance des connaissances médicales, il devient le premier médecin hospitalier à temps plein (les autres ayant une clientèle privée) à l'hôpital de la Charité, centre de la médecine clinique à Paris. Ses études seront facilitées par le grand nombre de patients dans les hôpitaux, par la réalisation d'autopsies systématiques permettant de comparer les données cliniques et la réalité anatomique. Cela permet à

“ *Le 20^e siècle verra la naissance de l'essai thérapeutique tel que nous le connaissons (3), bénéficiant du travail des mathématiciens et statisticiens.* ”

ce clinicien-chercheur, à partir de plusieurs milliers de cas et de rapports d'autopsie, de réaliser ses recherches chiffrées. C'est un empirique, observateur minutieux, utilisant des méthodes modernes : la percussion introduite en France par Corvisart, l'auscultation développée par Laennec (qui l'avait précédé dans le même hôpital), la prise du pouls à l'aide d'un chronomètre, la thermométrie. Sa renommée et sa modernité expliquent que la majorité des médecins américains venus à Paris en formation complémentaire, l'ont choisi pour maître. L'école parisienne était devenue un pôle d'attraction médicale mondial. Pour lui, « la science médicale n'est que le résumé des faits particuliers qui n'ont de valeur que s'ils sont comparés avec soin et comptés ». Ce qu'illustre un ouvrage sur la saignée publié en 1835. Il y montre qu'une saignée précoce, traitement millénaire encore largement utilisé à l'époque, dans de multiples affections y compris la folie, pratiquée dans un groupe de patients atteints de pneumonie, entraîne une mortalité plus élevée que dans un groupe contrôle, comparable en âge et en sévérité. Ce sera le début du déclin de la saignée. Pour Louis, « la statistique est la base fondamentale et unique de toutes les sciences médicales ». L'idolâtrie de ses 37 étudiants américains essaiera dans le nouveau monde et en 1905, William Osler, fondateur du John's Hopkins Hospital, organisera un pèlerinage sur sa tombe. D'autres essais comparatifs, dont Lind fut le précurseur, sont à noter. Ignaz Semmelweis ayant remarqué une mortalité maternelle plus élevée dans une maternité de Vienne servie par des gynécologues que dans celle servie par des sages-femmes, soupçonna les mains des gynécologues (réalisant des autopsies avant les accouchements) et montra que le lavement des mains à l'aide d'un liquide chloré réduisait la mortalité. De même, John Lister démontre que l'antisepsie réduit de moitié la mortalité de l'amputation.

La méthode numérique et l'usage de statistiques ne s'impose que lentement et avec difficulté. Les médecins estimaient que l'« homme moyen » (proposé par Quételet) était une abstraction de l'individu unique qu'ils soignaient. Claude Bernard, fondateur de l'expérimentation moderne, ne croyait pas à la statistique « Jamais la statistique n'a rien appris ni ne peut rien apprendre sur la nature des phénomènes ». Auguste Comte se méfie du caractère inductif de ces méthodes, se basant plutôt sur la déduction. Malgré tout, le chiffre, la comparaison, la statistique se sont progressivement imposés la seconde moitié du siècle. Outre les nombres vont apparaître leur mise en page : les tableaux et leur illustration : les figures. Un exemple de figure utile : la courbe de poids créée par Pierre Budin pour les nouveau-nés. Cet obstétricien (c'est eux qui s'occupaient des nouveau-nés à l'époque), après un séjour chez Pasteur, a recommandé la stérilisation des biberons, de leurs accessoires et de l'eau utilisée, évitant une cause importante de mortalité néo natale : la diarrhée verte. C'est donc lui qui a proposé la pesée régulière des bébés (la balance s'était perfectionnée), sa représentation en courbe et surtout l'importance de sa cassure comme indice de maladie.

Le 20^e siècle verra la naissance de l'essai thérapeutique tel que nous le connaissons (3), bénéficiant du travail des mathématiciens et statisticiens. L'essai thérapeutique moderne associe la comparaison, la randomisation et l'évaluation aveugle ou masquée. Si la comparaison entre deux groupes était déjà connue les deux siècles précédents et utilisée de façon épisodique, le raffinement de la méthode par le traitement alternatif (le premier patient reçoit le traitement A, le second B et ainsi de suite) et les essais collaboratifs c'est-à-dire entre différentes institutions datent de l'entre deux guerres au 20^e siècle et sont dues *au Medical Research Council* en Grande-Bretagne avec l'apparition du terme « clinical trial » en 1931. Les deux autres éléments constitutifs de l'essai clinique nous viennent également du monde anglo-saxon. Éliminer les biais entre deux groupes comparés nécessite la randomisation et l'évaluation masquée, en aveugle. La randomisation a d'abord été proposée en agronomie en 1926 pour permettre la comparaison entre lopins de terre traités différemment. Hill, auteur de différents articles de statistiques dans le *Lancet* les rassembla en un livre « Principles of Medical Statistics » où il proposa la randomisation. Le premier essai randomisé publié date de 1931 (3) et comparait la sacrolysine (sel d'or) et un placebo dans le traitement de la tuberculose et conclut à la toxicité et l'absence d'efficacité du traitement. Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale que la technique va lentement s'imposer. En 1948, un essai thérapeutique moderne, conseillé par Hill, établit l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose et va servir de prototype pour le futur. En 1950, seul un quart des études avait un groupe contrôle. Cette technique permet encore aujourd'hui d'évaluer des attitudes empiriques classiques coulées sous forme de dogme comme l'usage antérieurement systématique de la sonde gastrique dans la pancréatite aiguë ou en postopératoire. En 1981, un essai courageux, à l'époque décrié, compare la mastectomie radicale – dogme établi près de 100 ans auparavant par Halsted – et la mastectomie simple : aucune différence pronostique mais bien plus de complications pour la mastectomie radicale. Entre-temps, plusieurs centaines de milliers de femmes ont subi l'intervention radicale, reflet d'une époque où la chirurgie pensait pouvoir « tout enlever ». De nos jours encore, il est nécessaire d'évaluer des attitudes « classiques » comme en témoigne une étude récente de l'usage de drains dans l'otite récidivante (*New England Journal of Medicine* 13 mai 2021). Depuis la guerre, l'analyse statistique s'est également affinée.

Derrière les chiffres, il faut retrouver leur signification, leur base. Il faut « dé-chiffrer ». Certains nombres évoquent de façon utile et immédiate les données sous-jacentes comme les scores, les échelles ou le NNT. En 1953, l'anesthésiste Virginia Apgar a développé son score, basé sur cinq données

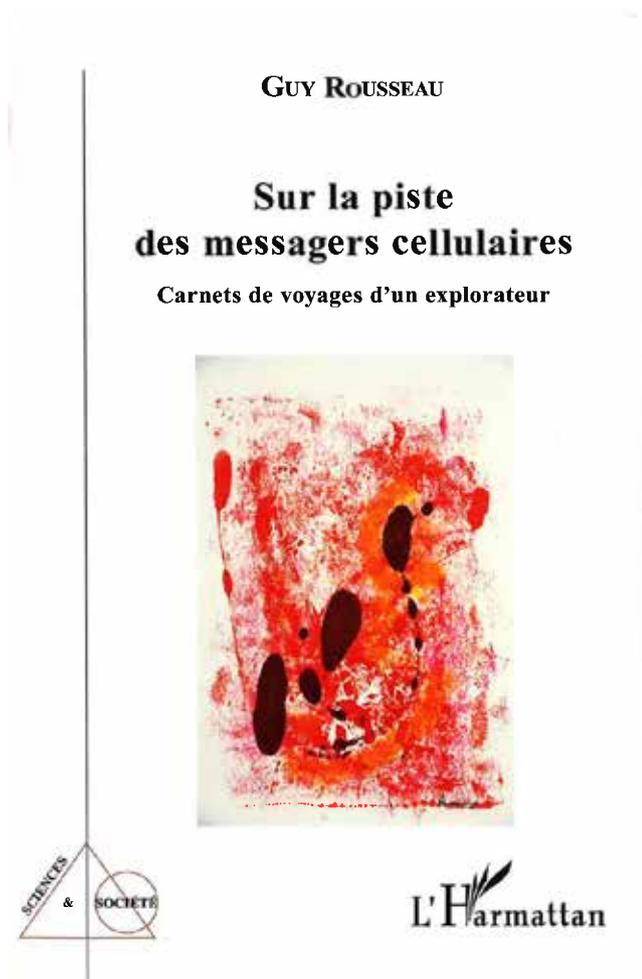
cliniques à la naissance dont l'usage a sauvé d'innombrables bébés. Le NNT (« number needed to treat ») permet de connaître le nombre de patients à traiter pour éviter un événement majeur. Réduire un risque de 50 % paraît génial et pourtant réduire le risque de 40 % à 20 % ou de 4 % à 2 % (chaque fois, une réduction de 50 %) est fort différent. Le NNT est de cinq dans le premier cas, de 50 dans le second cas. Que dire de la magie du « p » ? Quand il y a moins de 5 chances sur 100 qu'un résultat soit dû au hasard ($p < 0,05$), il est considéré comme statistiquement valide. $P = 0,04$ c'est bon ; $0,06$ c'est à rejeter ! Toujours ce besoin de certitude. Certains ont proposé de rendre le « p » plus sévère dans certaines situations, de plus faire confiance à l'intervalle dit de confiance ou de plus utiliser l'inférence bayésienne.

De nos jours, on cherche à tout mesurer jusqu'à la « démesure ». Dans un livre récent (4), un doyen de faculté de Harvard explicite cette tyrannie qui consiste à remplacer le jugement par un indicateur numérique, à confondre transparence et responsabilisation et à récompenser financièrement ou à punir en fonction de la performance mesurée. Ainsi, payer l'instituteur américain pour les scores obtenus en anglais et en mathématiques, c'est concentrer les efforts sur ce qui est mesuré, c'est réduire le temps passé à la culture générale, à la réflexion et à l'apprentissage du sens critique, si nécessaires de nos jours. Et la perversion n'est pas loin. En médecine, il cite comme exemple la publication des statistiques de mortalité hospitalière postopératoire qui pousse à refuser les cas à risques et qui ne tient pas compte des conditions socioéconomiques des patients ou le paiement des hôpitaux en fonction du taux de réadmission.

Que conclure ? L'histoire du nombre en médecine est celle du progrès en thérapeutique par sa mesure. Cette acquisition, assez récente, est une base indispensable. C'est sur elle que s'appuie le jugement. Le nombre et le jugement ne s'opposent pas. Le nombre éclaire le jugement. L'EBM (*Evidence-Based-Médecine*) n'est pas l'Évangile. Elle éclaire l'EBP (*Evidence-Based-Practice*) qui comprend l'EBM, l'expérience du praticien et les valeurs du patient.

Références

1. Rey O. *Quand le monde s'est fait nombre*. 2016 Ed stock.
2. Shryock RH. *Histoire de la médecine moderne*. 1956 Ed Armand Collin
3. Lilienfeld AM. Ceteris paribus: The evolution of the clinical trial. *Bulletin of the history of medicine* 1982, 56: 1-18
4. Muller JZ. *The tyranny of metrics*. 2018 Ed Princeton University Press 2018



« Sur la piste des messagers cellulaires
Carnets de voyages d'un explorateur »
L'Harmattan, avril 2021

La COVID-19 a fait entrer dans le vocabulaire populaire trois termes jusqu'alors réservés aux spécialistes : ARN messager (ARNm), test PCR et dexaméthasone. S'agissant de l'ARNm, on a souligné à l'envi dans la grande presse - et à juste titre - la rapidité inédite de mise au point des vaccins utilisant ce messager qui permettent aujourd'hui de contrer la pandémie. On s'est beaucoup plus rarement interrogé sur l'histoire des découvertes à l'origine de ces innovations diagnostiques (la PCR) et thérapeutiques (vaccin à ARNm et dexaméthasone). Il est dès lors heureux que notre collègue émérite Guy Rousseau ait pris la plume pour nous conter par le menu les étapes fascinantes, parfois rocambolesques, de ces conquêtes scientifiques.

Biochimiste renommé du Team de Christian de Duve, au sein duquel il a dirigé le groupe « Hormones et métabolisme » l'auteur a débusqué des mécanismes clés de l'action des hormones sur les gènes, ce qui a valu de nombreux prix.

Recensement d'un livre de Guy ROUSSEAU

Yves Pirson

Explorateur passionné de la cellule durant toute sa carrière, Guy Rousseau était particulièrement bien placé pour remonter « la piste des messagers cellulaires ». Aussi à l'aise dans la langue du vulgarisateur que dans celle du romancier, il entremêle avec bonheur les genres littéraires, son livre se faisant tour à tour, au gré des chapitres, autobiographie, récit de voyage (autant géographique que cellulaire), galerie de portraits et essai philosophique.

C'est la rencontre de maîtres charismatiques successifs qui va orienter G. Rousseau vers la recherche à temps plein. Celle de Jacques Genest, le pape d'alors du système rénine-angiotensine, patron en exercice de l'Hôtel Dieu de Montréal où le jeune assistant commence son cursus de médecine interne : il y défend une thèse sur l'aldostérone qui lui met véritablement le pied à l'étrier. Celle ensuite de Jean Crabbé à son retour en Belgique en 1966, lequel le convainc d'étudier le mécanisme d'action des hormones stéroïdes et de vérifier l'hypothèse audacieuse selon laquelle elles agissent sur les gènes. Puis celle du groupe d'Hubert Chantrenne à l'ULB, qui s'intéresse à un deuxième messager potentiel de cette action : l'ARNm. Rencontres fructueuses puisqu'elles se soldent pour le jeune chercheur par sa démonstration de la réalité de l'hypothèse hormone-gène, l'aldostérone, en l'occurrence, faisant apparaître dans les cellules cibles un nouvel ARN.

Nanti de la flatteuse carte de visite que constitue la publication de ce travail ainsi que d'une bourse du NIH, Guy Rousseau décide, en 1970, de rejoindre à l'Université de Californie le groupe qui est à la pointe de la recherche dévolue aux mécanismes d'action des hormones stéroïdiennes. Il y restera 6 ans. Il y décryptera la nature des récepteurs nucléaires des stéroïdes, ce qui lui vaudra des publications dans Nature, Science... et même The Times !

De retour à l'Institut de Duve, il entreprend une collaboration fructueuse avec Louis Hue, Emile Van Schaftingen et Frédéric Lemaigre avec qui il identifie des facteurs de transcription (protéines qui allument ou éteignent certains gènes dans un tissu donné, à un moment donné) facteurs qui permettent aujourd'hui, on le sait, d'orienter le devenir de cellules souches vers les lignées désirées.

En bon vulgarisateur, l'auteur insère quelques brèves mais utiles notices scientifiques (biologie cellulaire, génétique moléculaire, biologie moléculaire, la PCR), tout en recourant fréquemment à des métaphores qui révèlent le didactisme de l'enseignant : ainsi, les mitochondries deviennent des piles électriques, les ribosomes une chaîne de montage, le lysosome un conteneur...

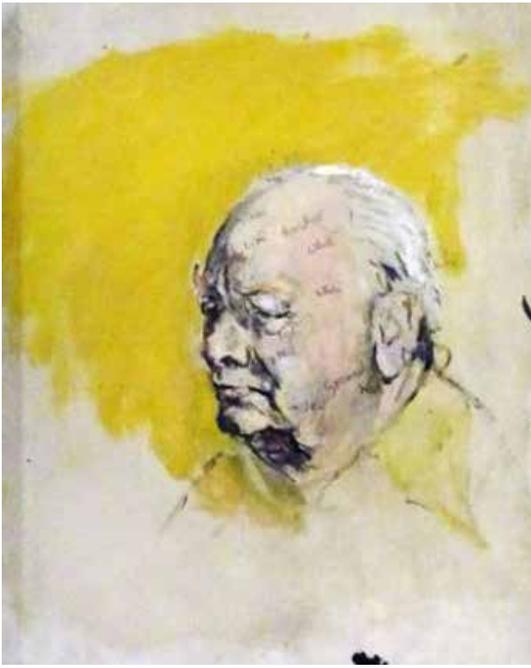
Une autre facette de notre chercheur, plus surprenante pour moi, est son talent de conteur. Dans les 5 chapitres de son aventure sud-américaine - entreprise comme une mission humanitaire à l'instigation de Jean Crabbé alors qu'un avenir académique lui était proposé à San Francisco - le récit prend des allures d'un roman digne de Jack London. Le narrateur se retrouvera notamment, avec sa femme et deux jeunes enfants, aux premières loges du coup d'état de Pinochet. Ils échapperont au bombardement qui visait la maison d'Allende, située à 300 m de la leur à Santiago...

Vulgarisateur, conteur, mais aussi portraitiste. C'est ainsi qu'entrent en scène, parmi les plus connus : Albert Claude, Pierre Crabbé, Raymond Devis, Pierre-Etienne Baulieu (le père de la pilule abortive), Stanley Prusiner (le découvreur des prions), Joseph Martial, Michel Lechat, Axel Kahn, Salvador Moncada, et même Howard Hughes ! Leurs descriptions, parfois hautes en couleurs et non dénuées d'humour, sont une respiration bienvenue dans l'ouvrage.

Chemin faisant, impossible enfin qu'un chercheur faisant le bilan de sa carrière ne veuille pas faire partager ses réflexions plus profondes sur le monde scientifique dans lequel il a vécu. Ainsi, le chapitre « Publier ou périr ». Son « Take home message » est cristallisé dans un des derniers paragraphes du livre :

« Notre tour d'horizon montre l'importance d'une recherche déchargée de la contrainte d'applications immédiates. Il illustre le caractère imprévisible des découvertes scientifiques où hasard et intuition jouent souvent un rôle complémentaire. Qui aurait pu prévoir que l'étude des glandes salivaires de moustique lancerait une course sur la piste des *ARN messagers* chez l'animal ? Que la *PCR*, cette technique née d'une source volcanique, quitterait la boîte à outils des enquêteurs de la criminelle pour détecter le coronavirus chez des millions d'êtres humains ? Que la *dexaméthasone*, un des prototypes de premier messager cellulaire et ma fidèle compagne de route, retrouverait une nouvelle jeunesse comme médicament au chevet des malades gravement atteints par la *COVID-19* ? Faire une découverte c'est trouver autre chose que ce que l'on cherchait et ainsi faire progresser les connaissances. »

Je recommande particulièrement la lecture de ce petit livre captivant à ceux qui, comme moi, ont choisi la clinique plutôt que la recherche fondamentale.



Graham Sutherland. Esquisse pour un portrait de Winston Churchill. Détail (1954).

Universal history archive/Universal images group via Getty

Un Churchill méconnu

La disparition tourmentée d'une œuvre

Carl Vanwelde

La vie des héros n'est pas toujours celle qu'on pense. À 11 ans, le jeune Winston Churchill écrivait à sa mère : « S'il vous plaît, maman chérie, ne soyez pas si méchante. Répondez à ma lettre. Je suis très malheureux. Venez voir votre fils qui vous aime. » La missive n'y changea rien : Winston n'eut jamais plus d'une visite annuelle de ses parents. Issu de sept générations de maniaco-dépressifs, l'Histoire retiendra de lui qu'il fut un des bipolaires les plus utiles au Royaume Uni. Selon son biographe François Kersaudy, il fut néanmoins un bipolaire atypique, les phases de dépression restant plus rares que celles d'exaltation, de surcroît bien maîtrisées. Doté d'une force de travail et de conviction impressionnante en phase maniaque, il avait appris à se protéger de ses périodes mélancoliques, « mon petit chien noir qui est de retour », face à des prises de décision importantes.

Est-ce tout cela que le peintre Graham Sutherland tenta de cerner lorsqu'en 1954, à la demande du Parlement de Westminster dans la tradition du portrait de commande, à l'occasion des 80 ans de Churchill il le rencontra dans son domaine de Chartwell pour en immortaliser l'image ? Le vieux lion dépressif n'était pas un modèle facile, se demandant s'il allait être représenté « en chérubin ou en bulldog ». Sutherland fit quelques croquis au fusain, se concentrant sur les mains et le visage, procéda à quelques études à l'huile puis s'isola pour créer le travail final sur une grande toile carrée, la forme choisie pour représenter métaphoriquement la solidité de son modèle.

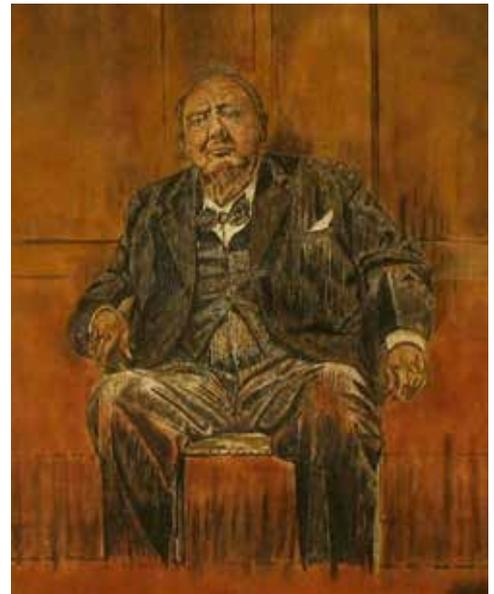
Sur le tableau, Churchill est assis, saisissant les bras de son fauteuil, ses pieds n'apparaissant pas. La pose rappelle la statue du Président des États-Unis Abraham Lincoln, au *Lincoln Memorial* à Washington. Il apparaît renfrogné, légèrement courbé, entouré de tons gris hiver, marron et noirs. Sutherland était réticent à discuter de ses progrès avec Churchill et lui a peu montré ses travaux.

Un accueil en demi-teinte

Quand son épouse découvrit le portrait achevé en primeur le 20 novembre 1954, elle en prit une photographie pour le lui présenter hors de tout

public. Elle redoutait sa réaction estimant pourtant que le portrait lui ressemblait – « vraiment très inquiétant comme lui » – le représentant en colère, tout en reconnaissant que c'était là une expression familière. Churchill en fut profondément bouleversé, la décrivant comme « sale » et « malveillante » et déclinant l'invitation à la cérémonie d'inauguration. Sutherland maintint qu'il avait peint honnêtement ce qu'il avait vu. Revenu sur sa décision, et avec son humour grinçant incomparable, Churchill souligna dans son discours d'acceptation, l'honneur sans précédent qu'on lui avait manifesté et a décrivant le tableau comme « un exemple remarquable d'art moderne », combinant « force et candeur ».

Le portrait était à l'origine destiné à être accroché dans le Parlement après sa mort, et fut donné à Churchill comme un cadeau personnel. Emmené à Chartwell, il ne fut jamais accroché mais remisé dans une cave. Les demandes d'emprunt de la peinture pour les expositions de Sutherland furent toutes refusées. La peinture fut détruite moins d'un an après son arrivée à Chartwell, découpée en mille morceaux et incinérée à la demande de Lady Churchill pour éviter de causer plus de désarroi à son mari. De nombreux commentateurs ont été atterrés par la destruction d'une œuvre d'art, et Sutherland l'a condamnée comme un acte de vandalisme ; d'autres ont soutenu les Churchill et leur droit de disposer de leurs biens comme ils l'entendaient. Certains dessins préparatoires au portrait de Sutherland se trouvent à la *National Portrait Gallery*, à Londres, narrant l'histoire mieux qu'aucun récit.



Graham Sutherland. Portrait de Winston Churchill (1954)



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

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

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

DÉCOUVREZ les programmes qui démarrent à partir de septembre 2021 :

CERTIFICATS D'UNIVERSITÉ OU INTER-UNIVERSITÉS

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

FORMATIONS COURTES

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

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

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



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs

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

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

- Cas cliniques

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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



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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

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

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

ARTICLE SUBMISSION

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

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

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

ARTICLES

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

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

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

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

It will include

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

REFERENCES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

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

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

If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart cartridge should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). **CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION (CSII):** Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Intravenous use:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications:** hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** **Summary of safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on data from 6 completed therapeutic confirmatory trials in adults. **Very common:** hypoglycaemia. **Common:** allergic skin manifestations, injection/infusion site reactions. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy. **Not known:** anaphylactic reactions, cutaneous amyloidosis (from postmarketing sources). **Description of selected adverse reactions:** **Allergic reactions:** Allergic skin manifestations reported with Fiasp (1.8% vs. 1.5% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.3% for comparator). **Hypoglycaemia:** Hypoglycaemia may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. The symptoms of hypoglycaemia usually occur suddenly. They may include cold sweats, cool pale skin, fatigue, nervousness or tremor, anxiousness, unusual tiredness or weakness, confusion, difficulty in concentration, drowsiness, excessive hunger, vision changes, headache, nausea and palpitation. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) and cutaneous amyloidosis may occur at the injection site and delay local insulin absorption. Lipodystrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.5% vs. 0.2% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the given injection area may help to reduce or prevent these reactions. **Injection/infusion site reactions:** Injection site reactions (including rash, redness, inflammation, pain and bruising) were reported in patients treated with Fiasp (1.3% vs. 1.0% in comparator). In patients using CSII (N=261): infusion site reactions (including redness, inflammation, irritation, pain, bruising and itching) were reported in patients treated with Fiasp (10.0% vs. 8.3% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment. **Paediatric population:** Safety and efficacy have been investigated in a therapeutic confirmatory trial in children with type 1 diabetes aged 2 to less than 18 years. In the trial, 519 patients were treated with Fiasp. Overall the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the adult population. Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Fiasp vs. 1.6% for NovoRapid. **Other special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-atmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crp@chrn-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 Penfill), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2020.

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

NEW
PumpCart® now available

The Fiasp® family is growing again



From the first bite

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

A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®^{1,2}



* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).¹
 1. SmPC Fiasp®, Sep-2020.
 2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551–559
 Accu-Chek® Insight is a registered trademark of Roche.
 mylife™ YpsoPump® is a registered trademark of Ypsomed Group.



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

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

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

Dénomination du médicament : Laseaxan 80 mg capsules molles

Composition qualitative et quantitative : Substance active : Une capsule molle contient 80 mg de *Lavandula angustifolia* Mill., aetheroleum (huile de lavande). Excipient à effet notoire : sorbitol, environ 12 mg/capsule molle. **Forme pharmaceutique :** Capsules molles. Capsule ovale molle opaque de couleur bleu mauve. **Indications thérapeutiques :** Médicament à base de plantes pour le traitement d'une période d'état d'anxiété. Laseaxan est indiqué chez les adultes. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Adultes : une capsule molle prise une fois par jour à peu près à la même heure.

La durée de traitement ne doit pas dépasser 3 mois. Si les symptômes restent inchangés après un mois de traitement ou si les symptômes s'aggravent, il faut consulter un médecin. Population pédiatrique : L'utilisation de Laseaxan chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée en raison de l'absence de données. Mode d'administration : Les capsules molles doivent être prises avec suffisamment de liquide, de préférence un verre d'eau, sans être mâchées ou croquées. Laseaxan ne doit pas être pris en position allongée. **Contre indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique. **Effets indésirables :** L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; Très rare ($< 1/10000$) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ; Affections du système immunitaire : Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité graves avec gonflement, troubles circulatoires et/ou troubles respiratoires ont

été rapportées. Dans un tel cas, il faut consulter immédiatement un médecin. Si des réactions d'hypersensibilité surviennent, il faut arrêter la prise de Laseaxan.

Affections gastro intestinales: Fréquent : éructations. Fréquence indéterminée : autres symptômes gastro intestinaux. Affections de la peau et du tissu sous cutané : Fréquence indéterminée : réactions cutanées allergiques. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés

PP € 19,96

Laseaxan®
indique
le chemin
en cas
d'anxiété

- Pas d'interactions ¹
- Pas de dépendance ¹
- Pas d'effet sédatif ¹
- Efficacité anxiolytique prouvée ¹



1. MEDahead, state-of-the-art therapy for anxiety disorders, November 29, 2019

LAS rédaction : 2021-03-25 F 012

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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou ; Site internet: www.notifierunefetinde-sirable.be; e-mail: adr@afmps.be **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Allemagne **Numéro d'autorisation de mise sur le marché :** BE542604 **Délivrance :** Médicament non soumis à prescription médicale. **Date de mise à jour du texte :** 01-2021

