JUIN - JUILLET - AOÛT 2022

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



Monkeypox virus (MPXV)

Maladies rares: innovations

Insomnie et adolescence

USA: immigration médico-scientifique

Dissections spontanées artères coronaires (SCAD)

NOUVEAU



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



Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir ci-dessous pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient 23 mg de sodium. Forme pharmaceutique : Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. Indications : Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. Posologie et mode d'administration: Posologie; La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du sémaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (ISGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou iSGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaolutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. Qubli de dose ; Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. Populations particulières: Sujets âgés: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients > 75 ans est limitée. Insuffisance rénale: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique*: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique. une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. — Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. — Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. — Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). Liste des effets indésirables : La liste répertorie les effets indésirables rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Très fréquent : Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. Fréquent : Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprennent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent). La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. Peu fréquent: Augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, lithiase biliaire, perte de poids. Rare: Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. Description de certains effets indésirables : Hypoglycémie : Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants Réactions indésirables gastro-intestinales : Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. Complications liées à la rétinopathie diabétique : Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle olvoémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été biservé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). Immunogénicité : protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. Augmentation de la fréquence cardiaque : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>: 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 indésirables suspectés via le système national de déclaration (voir ci-dessous). Mode de délivrance : Prescription médicale. Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. Numéros d'AMM : Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). Date de mise à jour du texte: 11/2020

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

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



GLP-1 RA: Glucagon-like peptide receptor agonist. 1. SPC Rybelsus® 11/2020, Novo Nordisk.

Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante :info.nnbelux@novonordisk.com

BE21RYB00038 - NOV 2021



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. LACHAPELLE, A. SIMONART †, M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

▶ anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT \dagger et C. HARVENGT \dagger

▶ anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

Rédacteur en chef adjoint

C. HERMANS

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

•	M.	BUYSSCHAERT	M.	GRAF	J.L.	MEDINA
	B.	BOLAND	PH.	HANTSON	R.	OPSOMER
	Y.	BOUTSEN	٧.	HAUFROID	D.	PESTIAUX
	l.	COLIN	M.P.	HERMANS	V.	PREUMONT
	E.	CONSTANT	F.	HOUSSIAU	C.	REYNAERT
	CH.	DAUMERIE	J.	JAMART	CH.	SCAVÉE
	E.	DE BECKER	A.	KARTHEUSER	E.	SOKAL
	S.	DE MAEGHT	P.	LALOUX	P.	STARKEL
	0.	DESCAMPS	M.	LAMBERT	C.	SWINE
	0.	DEVUYST	CH.	LEFEBVRE	D.	TENNSTEDT
	S.N.	DIOP	A.	LUTS	J.P.	THISSEN
	J.	DONCKIER	D.	MAITER	B.	TOMBAL
	A.	FERRANT	J.M.	MALOTEAUX	D.	VANPEE
	P.	GIANELLO	L.	MAROT	J.C.	YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
A. PASQUET ▶ trésorier

A. PASQUE1 ► tresorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs:

M. BAECK Fr. HOUSSIAU A. PASQUET
O.S. DESCAMPS C. MINGUET J.M. MALOTEAUX
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 en chef Pr. Cédric Hermans Responsable de l'édition

Rédacteur adjoint Pr. Agnès Pasquet Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

- site Internet +app' mobile los et Android : 95 \in (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^m et 2^n année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

REGIE 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: 2022

MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

Monkeypox virus (MPXV) Liselot Vandenbergen, Geoffroy Vandercam, Ellen Hoornaert, Alice Sluijters, Jean Cyr Yombi	301
SYMPOSIUM MALADIES RARES	
Innovations et perspectives pour les maladies rares	

ORTHOPÉDIE ET TRAUMATOLOGIE

PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

PSYCHIATRIE ADULTE

L'impact d'un déficit visuel sur l'apparition de symptômes	
post-traumatiques et psychotiques à la suite d'une agression	
Valentin Coutant, Sylvain Dal	332

SOMMAIRE

JUIN-JUILLET-AOÛT: 2022

MÉDECINE ET SOCIÉTÉ

L'immigration médico-scientifique aux États-Unis durant le XX ^e siècle	
Jean-Louis Michaux, Émilie, Michaux	340

CAS CLINIQUES

Les dissections spontanées	des	artères	coronaires	(SCAD)	: rapport	de d	as	ei
revue de la littérature								

Merveil Ndongala, Christophe Laruelle	34
---------------------------------------	----

Vascularite à IgA de l'adulte : à propos d'un cas et revue de littérature	
Ramanandafy Herveat, Ramily Samison Leophonte, Raharinoro Raïssa Haingotiana,	
Ratovonjanahary Volatantely, Rakotoarisaona Fifaliana Mendrika, Sendrasoa Fandresena	а
Arilala, Rahantamalala Marie Ida, Ramarozatovo Lala Soavina, Vololontiana Hanta Marie	
Danielle, Rapelanoro Rabenia Fahafahantsoa	35











JUIN-JUILLET-AOÛT: 2022

Monkeypox virus (MPXV)

Liselot Vandenbergen, Geoffroy Vandercam, Ellen Hoornaert, Alice Sluijter, Jean Cyr Yombi

Louvain Med 2022 juin-juillet-août; 141:301-306

La Belgique est confrontée à une flambée de cas de Monkeypox virus ou variole du singe, jusqu'à présent endémique uniquement en Afrique de l'Ouest et Centrale. En effet depuis mai 2022, une croissance exponentielle de nouveaux cas a été recensée en Europe. La présentation clinique est celle d'un syndrome grippal suivi d'une éruption cutanée varioliforme. La plupart des patients présenteront un tableau léger à modéré mais les personnes immunodéprimées, les enfants et les femmes enceintes peuvent développer un tableau sévère. La mortalité est faible (3-10%) selon la souche virale. Le virus se transmet principalement par contact cutané prolongé et dans une moindre mesure par voie aérienne. Il est essentiel de mettre en place dès à présent des mesures préventives (dépistage rapide, isolement des cas confirmés et contacts à hauts risques, sensibilisation de la population) afin d'endiguer cette affection. Un vaccin vivant atténué (Imvanex®), à l'heure actuelle encore peu disponible, pourra être utilisé en vue d'une prophylaxie post-exposition des cas contacts et dans une plus large mesure pour la prévention pré-exposition. Des traitements antiviraux (Brincidofovir et Tecorivimat) seront également disponibles dans un futur proche.

Symposium Maladies rares - Innovations et perspectives pour les maladies rares

Olivier Devuyst

Louvain Med 2022 juin-juillet-août; 141: 307-319

Environ 7.000 maladies rares, définies par leur prévalence inférieure à 5 pour 10.000 dans la communauté, ont été identifiées. Ces maladies, le plus souvent d'origine génétique, affectent collectivement 5 à 8 % de la population européenne, soit 25 à 30 millions de personnes. En Belgique, on estime qu'environ 700.000 personnes présentent une maladie rare, avec des conséquences cliniques, sociales et économiques souvent graves.

Le diagnostic et la prise en charge des maladies rares nécessitent une concentration de l'expertise dans des centres hautement spécialisés, travaillant de concert avec les réseaux hospitaliers et les professionnels de santé. Au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), l'Institut des Maladies rares (IMR) coordonne une trentaine de centres de référence en maladies rares, impliquant plus de 15.000 patients et 300 professionnels de santé. Quinze centres des CUSL font partie des réseaux européens de référence (ERNs), officiellement validés et soutenus par la Communauté européenne.

Les patients et leur médecin-traitant se retrouvent souvent démunis face aux maladies rares et aux difficultés qu'elles impliquent. La mise en place de filières multidisciplinaires rassemblant une masse critique d'expertise médicale, biologique et technique et le recrutement d'un nombre suffisant de patients sont essentiels pour optimaliser la prise en charge de ces maladies. Une des missions essentielles de l'Institut des Maladies rares des CUSL est d'établir un programme d'information et de support pour les patients, leur famille et les professionnels de la santé.

C'est dans ce cadre que l'IMR a organisé le vendredi 3 juin 2002 un symposium sur le thème de l'innovation dans le domaine des maladies rares. Les orateurs, venus de centres belges et étrangers, ont couvert un large domaine interdisciplinaire, allant de la recherche fondamentale à la pratique clinique, en passant par la génétique, l'innovation thérapeutique, le repositionnement de médicaments, l'utilisation de l'intelligence artificielle et des données médicales, sans oublier les aspects éthiques et économiques et, bien sûr, le point de vue et les attentes des patients.

Comme vous pourrez le lire dans les pages qui suivent, les exposés de ce symposium ont montré un formidable élan dans la prise en charge holistique des maladies rares. Cet élan, irréversible, s'inscrit dans la prise de conscience globale de l'importance médicale et sociétale de ces maladies.

JUIN-JUILLET-AOÛT: 2022

La rhizarthrose : que proposer au patient pour une douleur de la base du pouce ?

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

Louvain Med 2022 juin-juillet-août; 141:320-324

La rhizarthrose, ou arthrose trapézométacarpienne, est une des localisations arthrosiques les plus fréquentes. Les plaintes initiales de douleur évoluent jusqu'à la déformation du pouce et un déficit fonctionnel. La radiographie standard est l'examen de choix pour établir le diagnostic. Le traitement initial se veut conservateur avec une immobilisation par orthèse, des antalgiques, de la kinésithérapie ou des infiltrations. Après échec de ce traitement, des interventions chirurgicales pourront être proposées au patient comme la trapézectomie ou la prothèse trapézométacarpienne.

La prise en charge de l'insomnie chez les adolescents dans les soins psychiatriques : une analyse qualitative des pratiques thérapeutiques de psychiatres infanto-juvéniles en région de Bruxelles-Capitale

Sarah Quoidbach, Sophie Symann

Louvain Med 2022 juin-juillet-août; 141:325-331

Les psychiatres infanto-juvéniles sont fréquemment confrontés aux plaintes d'insomnie de leurs patients adolescents. À l'heure actuelle, en Belgique, il n'y a pas de recommandations émanant d'instances officielles pour le traitement de celles-ci chez les moins de 18 ans. Dans ce contexte, les psychiatres infanto-juvéniles doivent couramment poser des choix thérapeutiques hors label pour le traitement de l'insomnie pédiatrique. Cette étude a pour objectif de s'enquérir des pratiques des psychiatres infanto-juvéniles confrontés à des troubles du sommeil chez les adolescents dans leur pratique ambulatoire. Sur base d'une méthodologie qualitative, des entretiens semi-directifs ont été réalisés auprès de 10 psychiatres infanto-juvéniles travaillant en français dans la région de Bruxelles-Capitale.

L'impact d'un déficit visuel sur l'apparition de symptômes post-traumatiques et psychotiques à la suite d'une agression

Valentin Coutant, Sylvain Dal

Louvain Med 2022 juin-juillet-août; 141:332-339

À travers un cas clinique et une étude de la littérature, cet article étudie les interactions croisées entre trauma, psychose et déficit visuel.

Le trauma et la psychose, habituellement décrits de manière séparée, interagissent et se renforcent mutuellement. Le déficit visuel, du fait de l'altération de la perception du monde qu'il provoque, modifie l'expression de la symptomatologie psychiatrique et favoriserait l'émergence de symptômes psychotiques. Dans certains cas de trauma sévère, on peut décrire des symptômes psychotiques (hallucinations, délires) en dehors du spectre de la schizophrénie. On parle alors d'État de Stress Post-traumatique avec Psychose Secondaire (PTSD-SP).

Les traitements proposés devront en tenir compte, en se centrant en priorité sur le trauma, et pas uniquement sur la réduction des symptômes psychotiques.

JUIN-JUILLET-AOÛT: 2022

L'immigration médico-scientifique aux États-Unis durant le XX^e siècle

Jean-Louis Michaux, Émilie Michaux

Louvain Med 2022 juin-juillet-août; 141: 340-342

Le recueil des auteurs à l'origine de la description de maladies du dictionnaire médical a colligé la biographie d'auteurs américains dont l'origine s'est révélée multiple : Émigrés, Descendants d'immigrés ou Américains de souche. Ces Émigrés et Descendants d'immigrés étaient majoritairement européens et la plupart de confession juive ; leur immigration, conséquence de l'antisémitisme, a favorisé le développement médico-scientifique des États-Unis.

Les dissections spontanées des artères coronaires (SCAD) : rapport de cas et revue de la littérature

Merveil Ndongala, Christophe Laruelle

Louvain Med 2022 juin-juillet-août; 141:343-350

L'infarctus du myocarde est consécutif à une sténose/obstruction des artères coronaires, le plus souvent secondaire à l'évolution d'une maladie arthérosclereuse avec ruptures/érosions des plaques d'athéromes formées. Dans certains cas, l'infarctus du myocarde est secondaire non pas à l'évolution d'une maladie athéroscléreuse mais à la sténose des artères coronaires suite à la dissection de la paroi de celles-ci survenant dans une population sans important facteur de risque cardiovasculaire.

Cet article illustre, à partir de trois cas pris en charge dans notre institution, la présentation et l'état actuel de nos connaissances d'une cause atypique d'infarctus du myocarde, la dissection spontanée des artères coronaires (*Spontaneous Coronary Artery Dissection*, SCAD).

Vascularite à IgA de l'adulte : à propos d'un cas et revue de littérature

Ramanandafy Herveat, Ramily Samison Leophonte, Raharinoro Raïssa Haingotiana, Ratovonjanahary Volatantely, Rakotoarisaona Fifaliana Mendrika, Sendrasoa Fandresena Arilala, Rahantamalala Marie Ida, Ramarozatovo Lala Soavina, Vololontiana Hanta Marie Danielle, Rapelanoro Rabenja Fahafahantsoa

Louvain Med 2022 juin-juillet-août; 141:351-354

La vascularite à IgA de l'adulte ou purpura rhumatoïde de Henoch-Schonlein est une entité rare définie par des dépôts tissulaires de complexes immuns contenant des immunoglobulines de type A. Un homme de 24 ans sans antécédents particuliers notamment infectieux, présentait des lésions cutanées purpuriques pétéchiales et ecchymotiques, infiltrées de type vasculaire associées à une polyarthralgie des coudes et genoux, et à une douleur abdominale spasmodique. Le bilan sanguin montrait un discret syndrome inflammatoire avec une C-RP à 37 mg/L, Le bilan rénal a montré une protéinurie significative à 0,73g/24h sans insuffisance rénale; le reste du bilan était sans anomalie notamment l'homostase. L'histologie cutanée montrait une lésion de vascularite lymphocytaire et des infiltrats péri-vasculaires constitués de cellules mononuclées, sans nécrose fibrinoïde. Le diagnostic d'une vascularite à IgA stade subaiguë était retenu selon les critères de l'American College of Rheumatology et de l'EULAR/PRINTO/PRES (European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society). Une corticorésistance des lésions cutanées a été constatée au bout de 21 jours de traitement, qui se sont finalement résolues à 1 mois.

17e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie Eméritat du Professeur D. Maiter

Samedi 1^{er} octobre 2022 Auditoire Roi Baudouin B Avenue Mounier à 1200 Bruxelles



Accueil - Café à partir de 8h30

9h00: Introduction

Session d'Endocrinologie

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

9h10: L'acromégalie

Prof. P. Chanson (Paris)

9h50: Le syndrome de Cushing

Prof. A. Tabarin (Bordeaux)

10h30: Pause café et visite des stands

11h00: La chirurgie de l'hypophyse

Prof. C. Raftopoulos (CUSL Bruxelles)

11h30: Les pièges de la radiologie hypophysaire

Prof. T. Duprez (CUSL Bruxelles)

12h:00 Les pièges de la biologie hypophysaire

Prof. D. Gruson (CUSL Bruxelles)

12h45: Lunch & visite des stands

Session de Diabétologie

Modérateurs: Dr V. Preumont & Dr A. Loumaye

14h00: Nouvelles indications des SGLT2i

Prof. M. Jadoul (CUSL Bruxelles)

14h25: L'histoire de l'insuline

Prof (ém). M. Buysschaert (CUSL Bruxelles)

14h50: La chirurgie bariatrique: un nouveau

traitement du diabète de type 2

Prof. J-P. Thissen (CUSL Bruxelles)

15h15: La greffe d'ilots de Langerhans: thérapie

cellulaire du diabète de type 1

Prof. M. Mourad & Dr A. Buemi

(CUSL Bruxelles)

15h30: Table ronde

16h00: Clôture

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

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

par courrier : avenue Hippocrate 10 à 1200 Bruxelles fax : 02/764 54 18

mail: congresendo@saintluc-uclouvain.be

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

Après le 1/09/2022 paiement sur place sans supplément (PAS de bancontact).

Une **preuve de paiement sera demandée** pour toute émission d'attestation fiscale distribuée le jour du congrès

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

Accréditations:

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



Louvain Med 2022 Juin-Juillet-Août; 141: 301-306

Monkeypox virus (MPXV)

Liselot Vandenbergen^{1*}, Geoffroy Vandercam^{1*}, Ellen Hoornaert^{1*}, Alice Sluijters¹, Jean Cyr Yombi¹

Monkeypox virus (MPXV)

Belgium is facing an outbreak of Monkeypox virus. This illness was until now only endemic in West and Central Africa. Since May 2022, an exponential growth of new cases has been recorded in Europe. The clinical presentation is an influenza-like illness followed by a varioliform rash. Most patients will have mild to moderate symptoms but immunocompromised people, children and pregnant women can develop a severe illness. Mortality is low (3-10%) depending on the viral strain. The virus is transmitted mainly by prolonged skin contact and to a lesser extent by air (droplets). It is essential to implement preventive measures now (rapid screening, isolation of confirmed cases and high-risk contacts, public awareness) in order to contain this outbreak. A live attenuated vaccine (Imvanex®), currently not very available, could be used for post-exposure prophylaxis of contact cases and to a greater extent, for pre-exposure prevention. Antiviral treatments (Brincidofovir and Tecorivimat) will also be available in the near future.

KEY WORDS

Monkeypox virus, epidemic, zoonotic disease, maculopapular rash, genital lesions

La Belgique est confrontée à une flambée de cas de Monkeypox virus ou variole du singe, jusqu'à présent endémique uniquement en Afrique de l'Ouest et Centrale. En effet depuis mai 2022, une croissance exponentielle de nouveaux cas a été recensée en Europe. La présentation clinique est celle d'un syndrome grippal suivi d'une éruption cutanée varioliforme. La plupart des patients présenteront un tableau léger à modéré mais les personnes immunodéprimées, les enfants et les femmes enceintes peuvent développer un tableau sévère. La mortalité est faible (3-10%) selon la souche virale. Le virus se transmet principalement par contact cutané prolongé et dans une moindre mesure par voie aérienne. Il est essentiel de mettre en place dès à présent des mesures préventives (dépistage rapide, isolement des cas confirmés et contacts à hauts risques, sensibilisation de la population) afin d'endiquer cette affection. Un vaccin vivant atténué (Imvanex®), à l'heure actuelle encore peu disponible, pourra être utilisé en vue d'une prophylaxie post-exposition des cas contacts et dans une plus large mesure pour la prévention pré-exposition. Des traitements antiviraux (Brincidofovir et Tecorivimat) seront également disponibles dans un futur proche.

What is already known about the topic?

Monkeypox is now becoming a worldwide public health problem. The disease, which was primarily present in West and Center Africa, is presently spreading to the rest of the world, in regions where it was not primarily endemic, including Belgium.

What does this article bring up for

Belgium has only recently been confronted with new Monkeypox cases. In this article, we have discussed the diagnostic, as well as preventive and therapeutic management approaches, so as to help caregivers promptly implement appropriate measures in order to limit the disease spreading.

Que savons-nous à ce propos?

La variole du singe (Monkeypox virus) devient une maladie importante en termes de santé publique mondiale, car elle affecte non seulement les pays d'Afrique de l'Ouest et Centrale, mais également le reste du monde avec la survenue en mai 2022 d'une épidémie dans des pays non endémiques, dont la Belgique.

Que nous apporte cet article?

La Belgique n'ayant été confrontée que récemment à cette maladie, nous discuterons dans cet article de la prise en charge diagnostique, préventive et thérapeutique afin d'aider les soignants à rapidement la suspecter et prendre les mesures adéquates afin de limiter sa propagation.

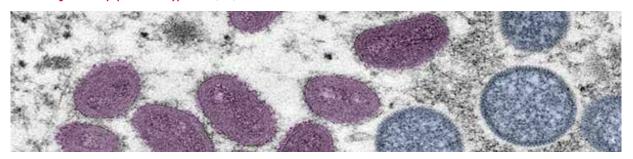
INTRODUCTION

Le Monkeypox virus est un virus à ADN double brin et fait partie de la famille des Orthopoxvirus comme le Smallpox virus (la variole) et le Cowpox virus (vaccinia virus) [Figure 1]. Pour rappel, la variole était une maladie virale très contagieuse responsable d'une éruption pustuleuse et la cause de dizaines de milliers de morts par an en Europe jusqu'au 18ème siècle. La variole a été déclarée éradiquée en 1981, grâce à une campagne de vaccination médiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). Le Monkeypox virus a, quant à lui, été isolé pour la première fois en 1958 chez des singes au Statens Serum

Institut à Copenhague, bien que les rongeurs constituent probablement le réservoir principal du virus (écureuil, rat, loir) (2).

Il existe deux variants du Monkeypox virus. Le premier est endémique en Afrique de l'Ouest et l'autre prédomine dans le bassin du Congo (3). Cette dernière souche est la plus virulente et sévère. L'épidémie actuelle est due au variant de l'Afrique de l'Ouest (3).

FIGURE 1. Image microscopique du Monkeypox virus (CDC)



EPIDÉMIOLOGIE

La première infection à Monkeypox virus chez l'homme date de 1970 en République Démocratique du Congo. Depuis lors, en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale, cette infection est endémique avec des milliers de cas rapportés chaque année. En 2003, des rongeurs infectés ont été exportés aux Etats Unis depuis le Ghana, résultant en plus de 70 contaminations parmi des êtres humains (4). En 2018, 2 personnes venant du Nigeria ont rapatrié le virus en Angleterre, résultant également en une infection secondaire parmi un membre du personnel de santé (1). En 2021, une famille venant du Nigeria a également été diagnostiquée aux Etats Unis (3). Dans la littérature on peut retrouver d'autres contaminations, en Israël et à Singapour, précédant l'année 2022 (3,4).

Contrairement à ces cas sporadiques rapportés dans le passé, l'épidémie actuelle repose surtout sur la transmission interhumaine. En effet, pour la majorité des contaminations, il n'y a pas d'historique de voyage récent en zone endémique. Cette épidémie a commencé début mai 2022 lorsqu'un cas a été rapporté en Angleterre chez un patient venant du Nigeria. Il n'est pas certain qu'il s'agisse du cas index. Par la suite, 6 cas supplémentaires ont été confirmés une semaine plus tard (1). Depuis lors, en date de 28 juin, 4852 contaminations ont été objectivées dans 49 pays dont 3105 en Europe (les trois pays principaux : Allemagne, Espagne, et Portugal) (3,5). À cette date, on dénombre 117 cas confirmés en Belgique. En Europe, la grande majorité des cas sont décrits chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) (3).

Des mises à jour régulières sur la situation épidémiologique sont disponibles via Sciensano (Belgique), l'ECDC (Europe) et l'OMS (monde). Le site Our World in Data offre également un aperçu plus interactif et personnalisable par graphique, carte, ou autre (6).

TRANSMISSION

Quand l'homme entre en contact avec un animal infecté, il peut accidentellement être contaminé (transmission zoonotique) et transmettre le virus à ses proches (transmission interhumaine) avec un taux d'attaque secondaire aux alentours de 10% (4).

La transmission zoonotique peut résulter d'un contact direct avec du sang, des liquides biologiques ou des lésions cutanées ou muqueuses d'animaux infectés. La consommation de viande insuffisamment cuite peut constituer un facteur de risque. La transmission interhumaine se fait par contact direct (contact intime avec les lésions cutanées) ou via gouttelettes dans une moindre mesure et nécessite en général un contact face à face prolongé. La transmission peut également se faire de la mère à l'enfant via la voie transplacentaire ou lors de l'accouchement. La transmission sexuelle via liquides biologiques n'a pas encore été formellement prouvée bien qu'on puisse retrouver le virus dans les sécrétions génitales (3). Le temps d'incubation dure habituellement 6 à 13 jours mais peut varier entre 5 et 21 jours (3).

SYMPTOMATOLOGIE

Le patient peut d'abord présenter des symptômes généraux avant-coureurs correspondant à la phase invasive/prodromique comme de la fièvre, des céphalées, des douleurs musculaires, de la fatigue et des douleurs pharyngées (syndrome grippal). Le patient développe alors un rash dans les jours qui suivent (1 à 4 jours après la phase prodromique). Ce rash évolue dans la plupart des cas vers une éruption maculeuse, progressant in fine vers des papules puis des vésicules/pustules. Ces vésicules peuvent s'ulcérer et/ou s'abcéder par la suite [figures 2 et 3] (1,3).

Il y a souvent plusieurs lésions qui se manifestent en bouquet associées à une adénopathie au niveau du territoire de drainage. Ces lésions se développent typiquement au niveau du visage et des extrémités mais peuvent également survenir sur toute autre partie du corps. À noter que durant cette épidémie de 2022, la plupart des lésions se trouvent au niveau de la région génitale et anale. Des cas de proctite ont également été rapportés (7).

Chez la plupart des personnes, l'éruption se résout en 2 à 4 semaines sans complication et le patient n'est plus contagieux à la nouvelle épithélialisation de la peau (1). Chez les patients immunodéprimés, les femmes enceintes, et les enfants en bas âge, les complications suivantes peuvent survenir : pneumonie, encéphalite, kératite et infection bactérienne secondaire. Le taux de mortalité est estimé à 0-6 % pour la souche ouest Africaine et 8-10 % pour la souche du bassin du Congo (3), comparé à 30% pour la variole (Smallpox) (1). À ce stade, il n'y a pas encore eu de décès rapporté pour l'épidémie actuelle (1).

FIGURE 2 et 3. Lésions ulcérées chez un patient diagnostiqué aux cliniques universitaires Saint-Luc





DIAGNOSTIC

La démarche diagnostique est d'abord clinique, typiquement devant des lésions cutanées associées ou non à des symptômes généraux, chez un patient avec facteur de risque épidémiologique (voyage récent en zone endémique, HSH).

L'institut de santé publique en Belgique (Sciensano) a défini des cas suspects/possibles et des cas probables ainsi que l'attitude diagnostique à suivre (8).

Un cas confirmé est un patient qui a un test PCR MPX positif ou un test PCR orthopoxvirus positif avec début des symptômes à partir du 1° mars 2022.

Un cas probable/suspect est un patient présentant une éruption inexpliquée ET un ou plus autre symptôme(s) d'infection survenu(s) à partir du 1^e Mars 2022 (fièvre, maux de tête, mal de dos, fatigue, lympho-adénopathie (localisée ou généralisée)) ET un des critères suivants :

 lien épidémiologique avec un cas confirmé ou probable de variole du singe dans les 21 jours précédant l'apparition des symptômes;

- antécédents de voyage dans un pays endémique (Afrique occidentale ou centrale) dans les 21 jours précédant l'apparition des symptômes;
- personne qui a eu des partenaires sexuels multiples ou anonymes dans les 21 jours précédant l'apparition des symptômes (quelle que soit son orientation sexuelle);
- homme ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

Un cas possible est un patient présentant une éruption maculo-papuleuse ou vésiculo-pustuleuse inexpliquée à distribution centrifuge, avec des lésions présentant une croûte, une lymphadénopathie et un ou plusieurs autres symptômes compatibles avec la variole du singe OU un ou plusieurs symptômes possibles du MPX chez un contact à risque élevé ou très élevé OU un ou plusieurs symptômes possibles du MPX chez un professionnel de la santé qui a été en contact avec un cas confirmé (contact avec des lésions cutanées ou contact prolongé en face à face), indépendamment de l'utilisation d'EPI (équipement de protection individuelle).

La confirmation se fait donc, comme mentionné plus haut, par la réalisation d'une PCR sur un frottis d'une lésion cutanée préférentiellement, ou, en cas d'absence de lésion cutanée, via une PCR sur frottis de gorge (ou sur expectorations). Il faut réaliser un seul frottis au niveau de la gorge (frottis Amies) et 2 frottis au niveau des lésions cutanées (3).

Un dosage de sérologies (ELISA IgM/IgG) est également possible mais relativement peu utile vu le délai de réponse et les nombreuses réactions croisées (4).

Une biologie complète devrait être réalisée chez tout patient à risque de développer une forme sévère (immunosuppression, grossesse, bas âge) ou en cas de présence de signes de sévérité de la maladie.

Le diagnostic différentiel comprend : certains Poxvirus (dont Molluscum contagiosum), l'Herpès virus (dont la Varicelle - VZV, l'Herpès génital - HSV), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la gonorrhée (Neisseria gonorrhoeae), la Syphilis (Treponema pallidum), la lymphogranulomatose vénérienne (Chlamydia trachomatis L1/L2/L3), la gale (Sarcopte), et le chancre mou (Haemophilus ducreyi) (7).

MESURES PRÉVENTIVES

PRÉCAUTIONS D'HYGIÈNE ET D'ISOLEMENT

Conseils pour un cas suspect/confirmé en cas d'hospitalisation

À l'hôpital il est conseillé d'utiliser un équipement de protection individuelle dès la suspicion d'infection par le poxvirus, incluant des gants, une blouse, des lunettes et un masque FFP2 ou N95. Les lésions du patient doivent être couvertes et le port du masque est obligatoire pour le patient. Les procédures standards de désinfection de chambre sont suffisantes. Tous les déchets doivent être triplement emballés (9).

Conseils pour un cas suspect/confirmé en cas de retour au domicile

À domicile il est demandé de respecter un isolement strict sans contact physique (dans une chambre à part si possible et sans partage de linges de maison, vêtements, essuies, vaisselle...). Il faut également éviter un contact avec des animaux de compagnie (surtout les rongeurs). Le port du masque chirurgical est préconisé si un contact est nécessaire. Il est également recommandé de recouvrir les lésions. Enfin, il est conseillé de laver les vêtements, draps et essuies à 60° et de nettoyer l'environnement avec de l'eau de Javel. L'ensemble de ces mesures doivent être prises en compte durant 21 jours ou jusqu'à résolution des lésions cutanées (chute des croûtes) (8).

Conseils pour les cas contacts

En Belgique l'Institut de santé publique Sciensano distingue les contacts à très haut risque des contacts à haut risque et faible risque et propose des mesures adapter à chaque niveau de risque. Le tableau 1 résume ces mesures (8).

Type de contact	Définition	Mesures
Faible risque	 Contact non prolongé avec une personne malade 	► Hygiène de base
Haut risque	 Même foyer (famille ou colocataires) Partage de vêtements, essuies Personne s'occupant du malade Personnel soignant sans EPI (équipement de protection individuelle) Personnel soignant exposé par blessure, aérosol ou liquide biologique Laborantin exposé à des échantillons Contact prolongé >3h avec une personne infectée 	 Autosurveillance pendant 21 jours Eviter contact durant 21 jours (surtout avec personnes à risque : immunodéprimés, femmes enceintes et enfants) Eviter les rapports sexuels Eviter le contact avec des animaux (surtout les rongeurs) Exclusion pour les dons de sang, d'organes ou de moelle osseuse pendant 21 jours
Très haut risque	 Partenaire sexuel de la personne infectée Contact prolongé peau à peau avec une personne infectée 	 Les mesures ci-dessus Porter un masque chirurgical si contact nécessaire Quarantaine 21 jours

VACCINATION

La vaccination existante contre la variole (Smallpox) présente 85% d'efficacité croisée contre le Monkeypox (1). Il y a 40 ans on estimait que 80% de la population était immunisée contre la variole, actuellement on considère que cette protection se situe aux alentours de 30% (1). La présence d'une cicatrice au niveau de l'épaule est généralement la preuve que l'on a été vacciné contre la variole.

Actuellement, il y a deux vaccins efficaces sur le marché: ACAM2000® (2007) et Imvanex® (2019). Les deux vaccins sont des vaccins vivants atténués et pourraient être utilisés en vue d'une prophylaxie post-exposition des cas contacts et dans une plus large mesure pour la prévention pré-exposition (1,3).

Contrairement à l'ACAM2000°, l'Imvanex° est un vaccin MVA (modified vaccinia Ankara) hautement atténué qui a la particularité d'être "réplication déficient", ce qui implique que le virus ne peut plus être transmis de la personne vaccinée à ses contacts. Il présente par ailleurs un profil de sécurité excellent, même chez les immunodéprimés.

Le vaccin peut être donné dans les 4 jours pour prévenir la maladie et jusqu'à 14 jours pour diminuer la gravité de celle-ci (1,3).

En Belgique, le conseil supérieur de la santé recommande depuis le 1er juin 2022 une vaccination par Imvanex® (2 doses à 28 jours d'intervalle) de préférence dans les 4 jours post-exposition (sous-cutané, dans le bras) (10).

Étant donné le peu de stock disponible à l'heure actuelle, cette vaccination est réservée aux contacts à très haut risque dans les 4 jours suivant l'exposition, pour prévenir l'infection. Pour les personnes à risque de maladie sévère, le vaccin peut être envisagé jusqu'à 14 jours après l'exposition pour réduire la sévérité des symptômes.

Le vaccin est également conseillé chez les patients à risque de maladie sévère qui ont présenté un contact à haut risque, de préférence dans les 4 jours suivant l'exposition jusqu'à maximum 14 jours.

Ces recommandations de vaccination sont fort susceptibles d'être modifiées dans un avenir proche, lorsqu'un nouveau stock de vaccins sera disponible, et pourraient être élargies à une prophylaxie post exposition (PEP) de toute personne ayant eu un contact à très haut risque ou à haut risque. Par ailleurs (ce qui semble moins probable), si le taux de cas venait à augmenter de manière exponentielle, la vaccination pourrait être élargie à des groupes à risque (HSH, travailleurs du sexe, femmes enceintes, enfants, soignants) qui n'ont pas été en contact avec un cas positif, voire à la population belge entière en commençant par ceux qui n'ont pas été vaccinés pour le Smallpox (10).

TRAITEMENT

Il existe deux antiviraux par voie orale (Tecovirimat et Brincidofovir) qui pourraient être envisagés dans le futur en cas de présentation sévère ou d'éruption floride chez les patients immunodéprimés, les enfants en bas âge et les femmes enceintes. Le Tecoviromat a déjà été approuvé par le FDA en 2018 pour l'usage contre plusieurs types de poxvirus (dont le Monkeypox) et prévient la formation de l'enveloppe virale par inhibition d'une proteine p37 (3). Le Brincidofovir est une prodrogue de Cidofovir, déjà approuvé pour le traitement des rétinites à CMV. Son usage contre le Monkeypox a été approuvé en 2021 (4). L'administration d'immunoglobulines (Vaccinia immune globulin) fait également l'objet d'études.

En pratique, ces médicaments ne sont pas encore disponibles pour l'instant en Belgique mais pourraient l'être dans le futur.

CONCLUSION

Le Monkeypox est surtout responsable d'une éruption cutanée vésiculaire associée ou non à des symptômes généraux. La transmission se fait via contact direct et dans une moindre mesure par gouttelettes. C'est un virus peu dangereux avec un taux de mortalité très faible dans la population générale. Les personnes à risque de complications sont les patients immunodéprimés, les enfants en bas âge et les femmes enceintes. Le traitement antiviral n'est à l'heure actuelle pas encore disponible en Belgique et les stocks de vaccins sont très restreints, limitant l'indication à un très petit groupe de patients. Il est recommandé de faire une quarantaine jusqu'à guérison complète des lésions pour éviter la transmission. La plupart des personnes touchées en Europe appartiennent à la communauté homosexuelle mais il n'y a pour l'instant aucune preuve d'une transmission par voie sexuelle. Plusieurs études (physiopathologie, transmission, traitement) sont en cours.

Dans le futur, nous serons probablement de plus en plus confrontés à des zoonoses au vu de l'augmentation des contacts entre homme et animal, secondaire à la déforestation, l'insécurité, l'instabilité géopolitique, les vagues migratoires, mais également le changement climatique.

RECOMMANDATIONS PRATIOUES

- ▶ Dépister rapidement les patients suspects d'être atteints par le Monkeypox virus.
- Isolement strict des patients testés positifs et mesures préventives chez les patients contacts à haut risque et très haut risque.
- Vacciner le personnel soignant ayant présenté un contact à haut risque ou les personnes immunodéprimées.
- Rester à jour quant aux nouvelles recommandations à venir, notamment de vaccination et d'éventuels traitements antiviraux.

RÉFÉRENCES

- Harris E. What to Know About Monkeypox. JAMA. 2022;327(23):2278–2279. doi:10.1001/jama.2022.9499
- Arita I., Gispen R., Kalter S. Outbreaks of monkeypox and serological surveys in nonhuman primates. Bull Org mond Sante. 1972, 46, 625-631.
- Potter C, Warmbrod L, Vahey R., Browett A. Fact Sheet. https:// www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubspdfs/fact_sheets/monkeypox.pdf
- Adler H, Gould S, Hine P. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. Lancet. 2022. 2022; DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6
- Morse J, MD, MPH, FAAFP, Medical Director. Report to the Boards of Health. Mid-Michigan District Health Department, Wednesday, June 22, 2022.

- Mathieu E, Dattani S, Ritchie H, Roser M. "Monkeypox". 2022; Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/monkeypox' [Online Resource]
- Basgoz N, Brown C, Smole S. Case 24-2022: A 31-Year-Old Man with Perianal and Penile Ulcers, Rectal Pain, and Rash. NEJM. June 2022. DOI: 10.1056/NEJMcpc2201244
- Sciensano. La variole du singe (Monkeypox) informations pour les personnels de santé. Version 2 juin 2022.
- Nörz D, Pfefferle S, Brehm T et al. Evidence of surface contamination in hospital rooms occupied by patients infected with monkeypox, Germany, June 2022. Euro Surveill. 2022;27(26):pii=2200477. https://doi.org/10.2807/1560-7917.
- Superior Health Council, Vaccination strategy against Monkeypox, SHC n° 9720, June 2022

Conflits d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

Service de Médecine Interne et des Maladies Infectieuses, Cliniques universitaires Saint-Luc UCLouvain, B-1200 Bruxelles
 Les auteurs ont contribué de facon égale

CORRESPONDANCE

Pr. Jean Cyr Yombi Cliniques universitaires Saint-Luc Service de Médecine interne et des Maladies infectieuses Avenue Hippocrate 10 B-1200 Bruxelles Jean.Yombi@uclouvain.be



INNOVATIONS ET PERSPECTIVES POUR LES MALADIES RARES

Environ 7.000 maladies rares, définies par leur prévalence inférieure à 5 pour 10.000 dans la communauté, ont été identifiées. Ces maladies, le plus souvent d'origine génétique, affectent collectivement 5 à 8 % de la population européenne, soit 25 à 30 millions de personnes. En Belgique, on estime qu'environ 700.000 personnes présentent une maladie rare, avec des conséquences cliniques, sociales et économiques souvent graves.

Le diagnostic et la prise en charge des maladies rares nécessitent une concentration de l'expertise dans des centres hautement spécialisés, travaillant de concert avec les réseaux hospitaliers et les professionnels de santé. Au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), l'Institut des Maladies rares (IMR) coordonne une trentaine de centres de référence en maladies rares, impliquant plus de 15.000 patients et 300 professionnels de santé. Quinze centres des CUSL font partie des réseaux européens de référence (ERNs), officiellement validés et soutenus par la Communauté européenne.

Les patients et leur médecin-traitant se retrouvent souvent démunis face aux maladies rares et aux difficultés qu'elles impliquent. La mise en place de filières multidisciplinaires rassemblant une masse critique d'expertise médicale, biologique et technique et le recrutement d'un nombre suffisant de patients sont essentiels pour optimaliser la prise en charge de ces maladies. Une des missions essentielles de l'Institut des Maladies rares des CUSL est d'établir un programme d'information et de support pour les patients, leur famille et les professionnels de la santé.

C'est dans ce cadre que l'IMR a organisé le vendredi 3 juin 2002 un symposium sur le thème de l'innovation dans le domaine des maladies rares. Les orateurs, venus de centres belges et étrangers, ont couvert un large domaine interdisciplinaire, allant de la recherche fondamentale à la pratique clinique, en passant par la génétique, l'innovation thérapeutique, le repositionnement de médicaments, l'utilisation de l'intelligence artificielle et des données médicales, sans oublier les aspects éthiques et économiques et, bien sûr, le point de vue et les attentes des patients.

Comme vous pourrez le lire dans les pages qui suivent, les exposés de ce symposium ont montré un formidable élan dans la prise en charge holistique des maladies rares. Cet élan, irréversible, s'inscrit dans la prise de conscience globale de l'importance médicale et sociétale de ces maladies.

Professeur Olivier Devuyst Coordinateur de la fonction Maladies rares aux Cliniques universitaires Saint-Luc

SOMMAIRE

L'institut des Maladies rares aux Cliniques universitaires Saint-Luc Marie-Cécile Nassogne, Marie-Françoise Vincent, Olivier Devuyst

Le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale et les nouvelles thérapies associées

Joseph P. Dewulf

Dr Warehouse – Accélérer la recherche translationnelle pour les maladies rares

Nicolas Garcelon

Les thérapies par ARN interférents : une révolution thérapeutique en marche pour les maladies rares et moins rares Arnaud Devresse, Valentine Gillion

La révolution thérapeutique de l'hémophilie Cédric Hermans

Mucoviscidose: un nouveau souffle avec les modulateurs du CFTR Sophie Gohy, Silvia Berardis, Christophe Goubau

La myofibromatose infantile : de l'analyse génétique au traitement Jean-Baptiste Demoulin

Innovations and Perspectives for Rare Diseases

Approximately 7,000 rare diseases, defined by their prevalence of less than 5 per 10,000 in the community, have been identified. These diseases, most often of genetic origin, collectively affect 5-8% of the European population, or 25-30 million people. In Belgium, it is estimated that around 700,000 people have a rare disease, with often severe clinical, social and economic consequences.

The diagnosis and management of rare diseases requires a concentration of expertise in highly specialised centres, working in concert with hospital networks and health professionals. Within Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), the Institute of Rare Diseases (IMR) coordinates some thirty centres of reference for rare diseases, involving more than 15,000 patients and 300 health professionals. Fifteen of the CUSL centres are part of the European Reference Networks (ERNs), officially validated and supported by the European Community.

Patients and their treating physicians often find themselves at a loss when faced with rare diseases and the difficulties they entail. The setting up of multidisciplinary networks bringing together a critical mass of medical, biological and technical expertise and the recruitment of a sufficient number of patients are essential to optimise the management of these diseases. One of the key missions of the CUSL Rare Disease Institute is to establish an information and support programme for patients, their families and health professionals.

It is within this framework that the RMI organised a symposium on Friday 3 June 2002 on the theme of innovation in the field of rare diseases. Speakers from Belgian and foreign centres covered a wide interdisciplinary field, from basic research to clinical practice, genetics, therapeutic innovation, drug repositioning, the use of artificial intelligence and medical data, as well as ethical and economic aspects and, of course, the views and expectations of patients.

As you will read in the following pages, the presentations of this symposium have shown a tremendous momentum in the holistic management of rare diseases. This momentum is irreversible and is part of the global awareness of the medical and societal importance of these diseases.

L'institut des Maladies rares aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Marie-Cécile Nassogne¹, Marie-Françoise Vincent², Olivier Devuyst³
Cliniques universitaires Saint-Luc, ¹Neurologie Pédiatrique et Maladies héréditaires du Métabolisme ; ²Professeur émérite ; ³Service de néphrologie

INTRODUCTION

Le concept de maladies rares a émergé aux États-Unis sous la pression d'associations de malades, à l'occasion de l'adoption, en 1983, d'un règlement particulier pour les médicaments destinés au traitement de maladies rares. Ce règlement incluait plusieurs incitations pour convaincre les industriels d'investir dans ces médicaments rares à condition que le marché potentiel soit inférieur à 200 000 malades aux États-Unis soit une prévalence de 86 personnes atteintes pour 100 000 individus (1). En 1999, l'Union européenne (UE) définit une maladie rare comme une maladie chronique ou potentiellement mortelle dont la prévalence est inférieure à 50/100 000 soit 1/2000 et qui nécessite un effort particulier pour développer un traitement (2).

On dénombre près de 7000 maladies rares dont plus de 50 % concernent les enfants et 70-80 % sont d'origine génétique. On estime qu'environ 3.5-5.9 % de la population mondiale souffre d'une maladie rare, soit 263–446 millions de patients dans le monde, 18-30 millions dans l'UE et pour la Belgique pas moins de 600 000 personnes seraient concernées par une maladie rare avec comme difficultés l'odyssée diagnostique, le fait que ce soit une maladie chronique et le peu de traitements disponibles

En 2008, une directive européenne encourage les pays à mettre en place un plan national pour les maladies rares. Un groupe de travail organisé par la Fondation Roi Baudouin élabore un plan national maladies rares pour la Belgique (3). Ce plan reprend différents domaines avec l'amélioration de l'accès aux diagnostics et aux informations pour le patient, l'optimisation des soins, l'amélioration de l'acquisition des connaissances et la gouvernance et

la durabilité du plan. Plusieurs acteurs sont impliqués dont le Service Public Fédéral Santé Publique, l'INAMI, Radio Org, ... et dans le décours, plusieurs arrêtés royaux sont publiés en 2014. L'institut des Maladies rares est créé aux Cliniques universitaires Saint-Luc et sera coordonné par le Professeur Marie-Françoise Vincent.

L'INSTITUT DES MALADIES RARES DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

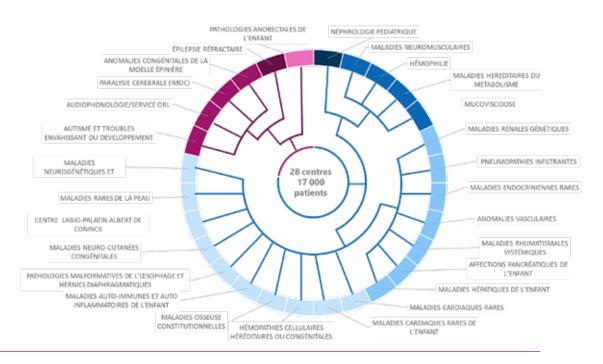
Créé en 2014, l'Institut va se développer progressivement. En 2020, le Professeur Olivier Devuyst succède au Professeur Vincent à la coordination de l'Institut des Maladies rares. L'équipe se renforce avec la collaboration de Madame Fabienne Lohest qui assure un lien important avec les patients et les consultations multidisciplinaires, Madame Olivia Lacroix qui avec le Professeur Devuyst, coordonne les projets maladies rares et Madame Nissrine Douail, très impliquée dans la collecte des données pour les registres nationaux et internationaux. L'Institut regroupe 28 centres multidisciplinaires de prise en charge de patients souffrant de maladies rares avec près de 17 000 patients suivis. 15 équipes sont associées aux Réseaux Européens de référence ERNs (Les réseaux européens de référence -ERN - sont des réseaux virtuels réunissant des prestataires de soins de santé de toute l'Europe. Ils ont pour objectif de faciliter les échanges sur des maladies complexes ou rares ou des affections qui nécessitent un traitement hautement spécialisé et une concentration des connaissances et des ressources). Plus de 300 personnes sont impliquées avec des médecins mais aussi une série d'autres métiers dont l'aide est précieuse dans la prise en charge des patients.

FIGURE









CONTACTS

ERN LUNG

ERN PAEDCAN

ERN EURACAN

http://www.institutdesmaladiesrares.be/

L'Institut a pour souhait d'aider au mieux les patients atteints de maladies rares et d'optimaliser leur prise en charge.

Téléphone: 02 764 78 00.

Permanence téléphonique :

Mardi de 9h à 12h & Jeudi de 13h à 16h.

maladies.rares@saintluc.uclouvain.be

RÉFÉRENCES

- Reagan, Ronald W. (January 4, 1983). "Statement on Signing the Orphan Drug Act - January 4, 1983". Internet Archive. Washington, D.C.: National Archives and Records Service. pp. 9–10.
- Règlement (CE) no 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L 18 du 22.1.2000, p. 1-5)
- https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/ fields/fpshealth_theme_file/plan_belge_maladies_rares.pdf

Le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale et les nouvelles thérapies associées

Joseph P. Dewulf

Laboratoire des Maladies Métaboliques Héréditaires (Biochimie Génétique) et Centre de Dépistage Néonatal, Service de Biochimie Médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, joseph.dewulf@saintluc.uclouvain.be

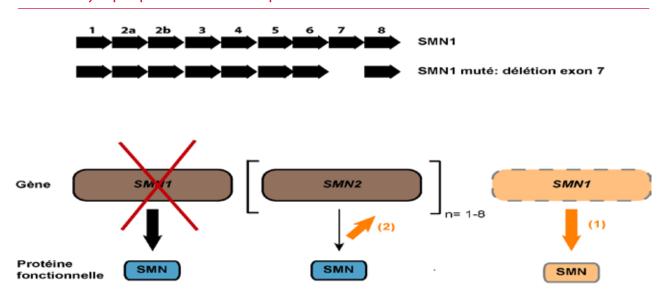
L'AMYOTROPHIE SPINALE

L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire rare d'origine génétique autosomique récessive, entrainant une dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière et par conséquent une paralysie musculaire progressive et irréversible. En l'absence de ventilation mécanique, le décès était inexorable avant l'âge de deux ans dans la forme classique de la maladie (maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale de type 1). D'un point de vue génétique, la grande

majorité des patients atteints (95%) est homozygote pour une délétion de l'exon 7 du gène *SMN1* entrainant un défaut de protéine SMN fonctionnelle (Figure 1). La protéine SMN joue un rôle physiologique important dans l'épissage des ARN pré-messagers, nécessaire à la survie des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière. L'incidence à la naissance de cette maladie varie entre 1/7000 et 1/28 000 en Occident selon les séries rapportées. Il existe un gène paralogue

de *SMN1*, appelé *SMN2*, codant également pour la protéine SMN. Cependant, seulement 10 % des protéines SMN issues de *SMN2* sont fonctionnelles en raison d'un épissage alternatif de son exon 7, lié à la présence d'un polymorphisme particulier. Le nombre de copies du gène *SMN2* varie entre 1 et 8 copies chez les individus et en cas d'amyotrophie spinale, la sévérité de la maladie sera inversement proportionnelle à ce nombre de copies.

FIGURE 1. L'amyotrophie spinale et les nouvelles thérapies moléculaires



Amyotrophie spinale par atteinte du gène SMN1

Nouvelles thérapies moléculaires

(1)Thérapie génique

(2) Inhibiteurs de l'épissage alternatif SMN2

RÉVOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES

Récemment, trois thérapies moléculaires de nouvelle génération, acceptées par la FDA et l'EMA en tant que médicaments orphelins entre 2016 et 2021, ont montré des résultats exceptionnels sur le développement moteur des patients atteints d'amyotrophie spinale, en particulier si le traitement est commencé au stade pré-symptomatique. Une de ces thérapies repose sur une approche de thérapie génique par injection intraveineuse d'une dose d'adénovirus atténué modifié contenant le gène fonctionnel *SMN1* (*Figure 1*). Les deux autres thérapies approuvées à l'heure actuelle

reposent sur l'utilisation de molécules thérapeutiques visant à réduire l'épissage alternatif de *SMN2* afin d'élever la proportion de protéine SMN fonctionnelle issue de ce gène paralogue de *SMN1* (Figure 1). Ces résultats thérapeutiques ont justifié l'intérêt pour un dépistage néonatal systématique ciblé. Après avoir fait l'objet d'une étude pilote, ce dernier a été ajouté au programme officiel du dépistage néonatal de la Fédération Wallonie-Bruxelles en mars 2021. Le test repose sur une amplification qPCR ciblant le gène SMN1 afin de détecter une homozygotie de la délétion exon 7 à partir d'ADN génomique extrait d'un spot de sang séché.

LE DÉPISTAGE NÉONATAL SUR SANG SÉCHÉ EN BREF

Tous les ans, quelques dizaines d'enfants atteints de maladies rares sont détectés parmi les 120 000 nouveaunés en Belgique grâce aux programmes de dépistage néonatal financés par les régions. Les cinq centres de dépistage agréés en Belgique réalisent des tests de laboratoire ciblés au départ de sang séché récolté à la naissance (entre 2 et 4 jours de vie) sur papier buvard (les « cartes de Guthrie »). Toutes les maladies recherchées sont des maladies pour lesquelles un traitement ou une prise en charge adaptée et précoce entrainera une amélioration significative du pronostic. Face à l'évolution des connaissances, des thérapies disponibles, et des tests de dépistage, la liste des maladies candidates au dépistage néonatal s'allonge régulièrement. En 2022, le programme officiel permet de dépister 19 maladies rares (Table 1, maladies classées par ordre d'incidence estimée de haut en bas, actualisé en mars 2021, la plus fréquente étant l'hypothyroïdie congénitale avec une incidence de 1/2500 nouveau-nés). A l'exception de la majorité des cas d'hypothyroïdie congénitale, toutes les maladies dépistées sont d'origine génétique de transmission autosomique récessive.

TABLE 1. Le programme de dépistage néonatal en Fédération Wallonie-Bruxelles en 2022

Hypothyroïdie congénitale

Mucoviscidose

Phénylcétonurie

Hyperplasie congénitale des surrénales

Amyotrophie spinale

Déficit en MCAD

Tyrosinémie de type I

Galactosémie classique

Acidurie méthylmalonique

Acidurie isovalérique

Acidurie propionique

Déficit en VLCAD

Déficit multiple en acylCoA déshydrogénase

Déficit en biotinidase

Déficit en LCHAD

Acidurie glutarique de type I

Homocystinurie classique

Leucinose

Déficit en transporteur de carnitine

Dr Warehouse – Accélérer la recherche translationnelle pour les maladies rares

Nicolas Garcelon Institut Imagine, Dr Warehouse

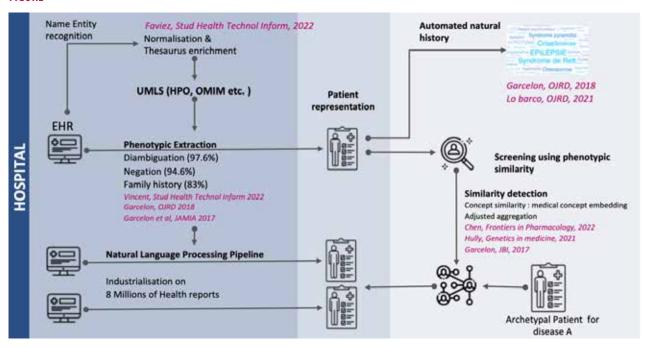
En amont des registres sur les maladies rares, nous pensons qu'il faut accélérer la réutilisation des données hospitalières, saisies au cours du soin, pour permettre aux chercheurs et aux médecins de rapidement fouiller la mémoire collective de l'hôpital. A cette fin, nous avons conçu Dr Warehouse, un entrepôt de données hospitalier, intégrant les données structurées (biologie) et non structurées (comptes rendus). Adossé à ces données, nous avons développé un moteur de recherche multimodal, permettant de retrouver des patients à partir des données contenues dans le texte libre et/ou les données structurées (Garcelon, 2018). Il permet d'accélérer l'inclusion des patients dans des études, mais aussi de réaliser des tests de faisabilité, des tests d'hypothèse d'association de signes, ou seulement de retrouver des patients utiles pour prendre en charge un nouveau patient au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Afin de faciliter l'extraction et l'analyse des données des patients, nous avons développé un algorithme d'extraction automatique des phénotypes à partir des comptes rendus (Garcelon, 2018, Vincent 2022). A partir de cette restructuration des données issues du texte libre, nous avons crée un algorithme de similarité qui calcule une distance phénotypique entre les patients (Garcelon, 2017; Chen 2022). Nous l'avons utilisé pour retrouver des patients en errance diagnostique de maladies rares, par exemple sur le gène KCNA2 (Hully, 2021).

Plus de 54 publications à Necker ont utilisé Dr Warehouse pour réaliser leur recherche.

Dr Warehouse est open source (Garcelon, JBI, 2018), et est installé dans plusieurs hôpitaux en France. Notre nouvel objectif est d'utiliser ces algorithmes de transformation du dossier patient et de détection de patients en errance dans des hôpitaux généralistes pour lesquels le risque d'errance est plus important.

FIGURE



Les thérapies par ARN interférents : une révolution thérapeutique en marche pour les maladies rares et moins rares

Arnaud Devresse, MD, PhD¹, Valentine Gillion, MD¹ Cliniques universitaires Saint-Luc¹Département de Néphrologie, B-1200 Bruxelles, Belgique

L'ARN interférence (ARNi) est un mécanisme cellulaire naturel permettant la régulation de l'expression d'un gène via des « small interfering RNAs » (siRNAs). Des siRNAs synthétiques peuvent être développés afin de cibler un transcrit d'ARN messager endogène d'un gène donné, conduisant à son clivage et in fine à la suppression de la synthèse de la protéine encodée (1).

Depuis les premiers essais pré-cliniques à la fin du XXème siècle, nous assistons à une véritable explosion des applications potentielles plus ou moins avancées dans leur développement clinique (2). Dans le domaine des maladies rares, les médicaments ARNi ont été - ou sont actuellement - testés dans de plusieurs affections génétiques, dont l'amyloidose héréditaire à transthyrétine (ATTR), la porphyrie aigue intermittente (PAI), et l'hyperoxalurie primaire de type 1 (HP1), que nous allons détailler (2).

L'ATTR est une maladie autosomique dominante rare causée par une mutation génétique dans le gène de la transthyrétine TTR. Il en résulte la formation de fibrilles amyloides à TTR qui vont se déposer dans différents organes, entrainant leur dysfonction. L'ATTR se manifeste essentiellement par des atteintes des systèmes nerveux

autonome et périphérique, du cœur, et du tractus digestif. Le patisiran est un traitement ARNi qui inhibe la formation hépatique de la TTR mutée. Une étude de phase 3 (APPOLO) a démontré l'efficacité et la sécurité du patisiran afin de : a). diminuer de manière rapide et durable les concentrations sériques de TTR ; b). améliorer de manière significative la symptomatologie clinique, notamment neurologique, des patients atteints d'ATTR (3).

Les prophyries sont un groupe de maladies provoquées par la carence en enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème. La PAI est la plus fréquente des prophyries aigues. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante qui est secondaire à une carence en enzyme porphobilinogène désaminase (appelée également hydroxyméthylbilane synthase), qui provoque une accumulation des précurseurs des porphyrines acide delta-aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène (PBG) initialement limitée au foie. Il en résulte une symptomatologie évoluant en crises avec des manifestations peu spécifiques, essentiellement des systèmes nerveux central (confusion, anxiété, dépression, hallucinations, épilepsie,...), autonome (douleur abdominale, constipation, tachycardie,...), et périphérique (paresthésie, douleur, paralysie, ...). Le givosiran est un traitement

ARNi qui inhibe la production hépatique d'ALA/PBG. Le givosiran a démontré sa sécurité et son efficacité dans une étude de phase 3 afin de : a). diminuer de manière rapide et durable les concentrations sériques d'ALA; b). améliorer la symptomatologie clinique des patients souffrant de PAI (4).

L'HP1 est une maladie autosomique récessive très rare, causée par la dysfonction de l'enzyme hépatique alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT) qui catalyse la transamination du glyoxylate en glycine. Il en résulte une production excessive d'oxalate et de glycolate. L'oxalate forme ensuite un sel calcique hautement insoluble. Le seul organe capable d'éliminer cet excès d'oxalate est le rein. À un stade précoce, l'HP1 se manifeste cliniquement par des épisodes répétés de lithiases urinaires, par de la néphrocalcinose et finalement par un déclin progressif et inéluctable de la fonction rénale. Le lumasiran est un traitement ARNi qui inhibe la glycolate oxydase (GO) hépatique (5). Il en résulte une déviation de la production d'oxalate vers la production de glycolate qui est inoffensive pour le rein. Le lumasiran a démontré sa sécurité et son efficacité afin de diminuer de manière rapide et durable la production hépatique d'oxalate (6-8). L'impact du lumasiran sur l'outcome clinique des patients avec PH1 est en cours d'inves-

Les ARNi sont également actuellement testés dans plu-

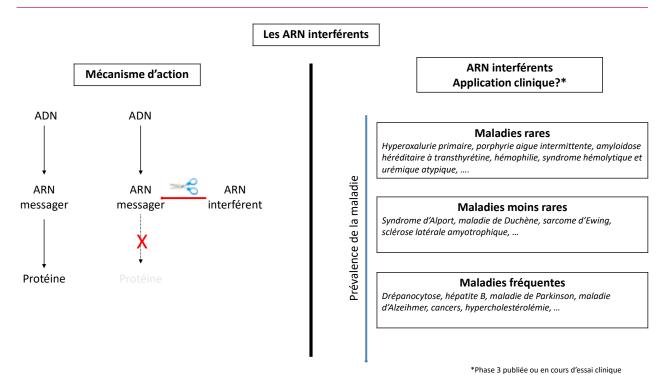
sieurs autres maladies moins rares, voire fréquentes (2). Par exemple, l'inclisiran est un ARNi qui inhibe la formation de PCSK9, ce qui conduit à une diminution de la dégradation lysosomale du récepteur au LDL cholestérol et donc au final, à une augmentation de la clairance du LDL circulant (9). Des données cliniques préliminaires ont montré l'efficacité de l'inclisiran pour diminuer de manière importante et durable les concentrations sériques de LDL cholestérol. De plus, cet effet spectaculaire s'observait également chez les patients traités par statines au moment de l'inclusion dans l'étude (10). Depuis lors, une multitude d'essais cliniques sont en cours pour valider sur de larges cohortes ces observations et pour déterminer l'impact de l'inclisiran sur l'outcome clinique cardiovasculaire (2).

Les ARNi ouvrent donc un nouveau chapitre important dans le traitement de nombreuses maladies, rares et moins rares. Néanmoins, plusieurs questions doivent encore être résolues. Parmi celles-ci, leur accès, notamment dans les pays en voie de développement, sera un point critique. En effet, ces nouveaux traitements, aussi prometteurs soientils, ont un coût important. La communauté médicale, au sens large du terme, devra rester vigilante afin qu'aucun patient, notamment porteur de maladie rare, ne soit exclu de cette avancée scientifique importante.

Conflit d'intérêt : AD, scientific advisory board pour Alnylam

Financement: aucun

FIGURE.



RÉFÉRENCES

- Milliner DS. siRNA Therapeutics for Primary Hyperoxaluria: A Beginning. Mol Ther. 2016; 24 (4): 666-667.
- Setten RL, Rossi JJ, Han SP. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(6):421-446.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018; 379(1):11-21.
- Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020; 382(24):2289-2301.
- Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for primary hyperoxaluria type 1: designing new strategies in the era of promising therapeutic perspectives. Kidney Int Rep. 2020; 5 (12): 2136-2145.
- Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med. 2021; 384(13):1216-1226.

- 7. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, *et al.* Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. Genet Med. 2022; 24(3):654-662.
- Mini Michael, J. G., Hadas Shasha-Lavsky, John C. Lieske, Yaacov Frishberg, Eva Simkova, Anne-Laure A. Sellier-Leclerc, Arnaud Devresse, Fitsum Guebre Egziabher, Sevcan A. Bakkaloglu, Chebl Mourani, Rola Saqan, Richard F. Singer, Richard G. Willey, Bahru A. Habtemarian, Ishir Bhan, Tracy McGregor, Daniella Magen. ILLUMINATE-C, a Single-Arm, Phase 3 Study of Lumasiran in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1 and CKD Stages 3b-5, Including Those on Hemodialysis. Presented at ASN Kidney Week 2021 (2021).
- Seidah NG, Prat A. The Multifaceted Biology of PCSK9. Endocr Rev. 2022; 43(3):558-582.
- Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. N Engl J Med. 2017; 376(1):41-51.

La révolution thérapeutique de l'hémophilie

Cédric Hermans

Cliniques universitaires Saint-Luc, Unité d'Hémostase - Thrombose/hémophilie, B-1200 Bruxelles

Conséquence d'un déficit de production par le foie du facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) de la coagulation sanguine, l'hémophilie se caractérise par des hémorragies profondes qui affectent essentiellement les articulations et les muscles. Survenant spontanément chez les patients sévèrement atteints (FVIII et FIX < 1 %), ces hémorragies sont responsables d'une destruction des articulations et d'une arthropathie douloureuse et invalidante.

Le traitement « classique » de l'hémophilie est une thérapie dite de substitution dont le but est de maintenir chez les patients hémophiles sévères une quantité minimale de FVIII ou FIX dans le sang afin d'empêcher les hémorragies spontanées. Cette thérapie a évolué au cours du siècle dernier faisant appel initialement à du sang total, puis à du plasma et finalement des concentrés de FVIII et FIX d'origine plasmatique (Figure 1).

Ces premiers succès thérapeutiques ont été ternis par le drame de la contamination de milliers de patients hémophiles par les virus HIV et de l'hépatite C. L'introduction de techniques de sécurisation des concentrés de facteurs plasmatiques et surtout le développement de concentrés de FVIII et FIX synthétiques produits par biotechnologie, rendu possible par le clonage des gènes du FVIII et FIX, ont permis aux patients d'avoir accès à des traitements dénués de risques infectieux.

La nécessité d'administrer ces concentrés de facteurs par voie intraveineuse, leur courte demi-vie plasmatique justifiant des traitements fréquents (jusqu'à plusieurs fois par semaine), leurs concentrations fluctuantes et leur immunogénicités e soldant chez certains patients par le développement d'anticorps neutralisants, représentent autant d'obstacles au traitement efficace et bien toléré de l'hémophilie.

De multiples innovations thérapeutiques au cours des deux dernières décennies ont révolutionné la prise en charge des patients hémophiles. Il s'agit de concentrés de facteurs synthétiques produits par biotechnologie et dotés d'une demi-vie prolongée (Figure 1). Obtenus par fusion avec l'albumine ou le fragment Fc des immunoglobulines ainsi que par pégylation, les concentrés à demi-vie prolongée réduisent le nombre d'administrations intraveineuses.

Leurs avantages sont indéniables parmi les patients hémophiles B chez lesquels les concentrés de FIX à demi-vie prolongée sont administrés toutes les semaines voire toutes les 3 semaines alors que pour les patients hémophiles A, les concentrés de FVIII à demi-vie prolongée doivent être en moyenne administrés 2 fois par semaine. Le développement d'un FVIII modifié à demi-vie ultra-prolongé, fusionné au fragment Fc des immunoglobulines et « découplé »

du facteur von Willebrand endogène (BIVV001), nourrit l'espoir d'un traitement intraveineux une fois par semaine.

Pour les patients hémophiles A, la plus grande innovation est sans conteste le développement d'un anticorps bispécifique capable de mimer l'action du FVIII au sein de la cascade de la coagulation. Cet anticorps (emicizumab / Hemlibra®) met en contact le FIXa et le FX de la coagulation et joue le rôle de catalyseur de la coagulation assumé normalement par le FVIII (Figure 1).

Administré par voie sous-cutanée, doté d'une longue demi-vie, non reconnu par les anticorps dirigés contre le FVIII présents chez certains patients, ce traitement révolutionne le traitement de l'hémophilie A. Il permet en effet de maintenir une activité hémostatique constante équivalente à celle rencontrée chez les patients hémophiles A dits mineurs (FVIII proche de 15 %) moyennant des injections sous-cutanées hebdomadaires ou mensuelles. Cet anticorps bispécifique s'impose de plus en plus comme le traitement de référence des patients hémophiles A sévères et modérés. Ces derniers n'ont recours à des injections intraveineuses adjuvantes de FVIII qu'en cas d'accident ou de geste invasif justifiant une normalisation de la coagulation (FVIII > 50 %).

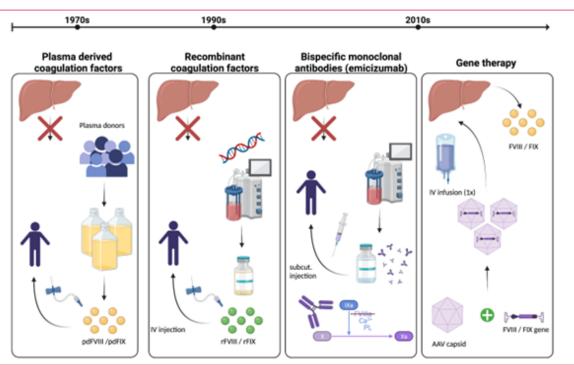
Une autre approche innovante très originale consiste à agir sur l'équilibre délicat de la cascade de la coagulation en réduisant les concentrations ou en inhibant les freins endogènes de la coagulation. Il s'agit principalement de l'antithrombine et du TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). Soumise à moins

d'inhibition, la coagulation des patients hémophiles traités par ces « rebalancing agents » est davantage active. Ces traitements s'avèrent sans distinction efficaces chez les patients avec déficit en FVIII ou FIX, avec ou sans anticorps neutralisants. Les résultats des essais cliniques en cours sont prometteurs. Des cas de thromboses ont toutefois été rapportés et préoccupent la communauté.

Finalement, ces dernières années ont démontré la possibilité de guérir l'hémophilie par la thérapie génique (Figure 1). Il s'agit d'introduire dans les hépatocytes les gènes des FVIII ou FIX véhiculés jusqu'au foie par des vecteurs viraux dotés d'un tropisme hépatique. Ces vecteurs sont administrés aux candidats en une seule administration intraveineuse. Cette approche a démontré sa faisabilité et son succès chez certains patients, surtout ceux qui présentent un déficit en FIX. La variabilité de la réponse totalement imprévisible, une réaction hépatique parfois sévère justifiant le recours à une immunosuppression parfois longue, des risques d'intégration dans le génome qui ne sont pas totalement exclus, représentent, parmi d'autres, des obstacles à une banalisation de cette approche très prometteuse.

Ces multiples innovations changent fondamentalement la prise en charge et les perspectives d'épanouissement de chaque patient hémophile. Le grand défi est d'identifier pour chaque patient l'option thérapeutique la plus appropriée, qu'elle soit validée ou en cours d'étude. Il s'agit aussi et surtout de faire en sorte qu'un nombre croissant de patients hémophiles à travers le monde ait accès à ces traitements efficaces et plus faciles à utiliser.

FIGURE 1. Innovations du traitement de l'hémophilie



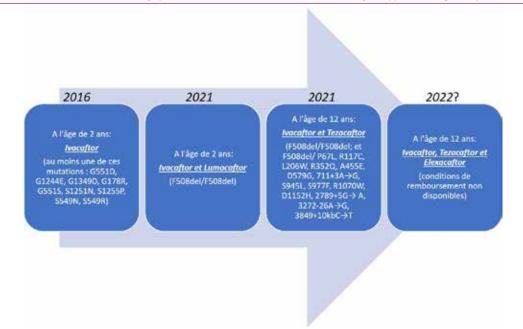
Mucoviscidose : un nouveau souffle avec les modulateurs du CFTR

Sophie Gohy, Silvia Berardis, Christophe Goubau Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Pédiatrie spécialisée - Secteur de pneumologie pédiatrique et mucoviscidose

Décrite pour la première fois en 1938 par le Dr Dorothy Andersen, la mucoviscidose est la maladie létale génétique (autosomique récessive) la plus fréquente dans nos populations caucasiennes. En Belgique, elle touche un nouveau-né sur 2850. La protéine déficiente (CFTR) code normalement pour un canal à anions, principalement chlorures, qui est exprimé au pôle apical de nombreuses muqueuses du corps humain, ce qui fait de la mucoviscidose une maladie systémique. Néanmoins, l'atteinte digestive et pulmonaire dominent la clinique et cette dernière, conditionne le pronostic de la maladie. Pendant près de 70 ans, les traitements disponibles étaient symptomatiques et ont permis au fils des années d'augmenter considérablement l'espérance de vie. Pour un enfant né entre 2016 et 2020, la médiane de survie prédite est de 50 ans (en ne prenant pas en compte le potentiel impact sur le taux de mortalité des améliorations de la prise en charge clinique, notamment liées à l'avènement des modulateurs du CFTR) (1). Administrés par voie orale, les traitements modulateurs du CFTR permettent

partiellement de corriger le défaut protéique et de restaurer la fonction de la protéine CFTR. Plusieurs modulateurs sont actuellement disponibles en fonction du type de mutations au sein du gène CFTR. En 2016, les patients belges détenant une mutation de classe 3 (mutations malheureusement peu fréquentes) ont eu accès à l'ivacaftor, un potentialisateur qui augmente la probabilité d'ouverture du canal CFTR (2). L'année passée, en 2021, les patients homozygotes pour la mutation F508del et hétérozygotes (F508del/mutations à fonction résiduelle) ont pu bénéficier de l'association d'ivacaftor et d'un correcteur (le lumacaftor pour les enfants de 2 à 11 ans homozygotes F508del et le tezacaftor pour les patients à partir de 12 ans homozygotes ou hétérozygotes) (3-5). Enfin, cette année, nous espérons avoir accès en Belgique à la trithérapie, elexacaftor, tezacaftor et ivacaftor (2 correcteurs et 1 potentialisateur) pour tous les patients porteurs d'au moins une mutation F508del (6-8). Les conditions exactes de remboursement ne sont pas encore connues (Figure 1).

FIGURE 1. Timeline de l'accessibilité en Belgique des modulateurs du CFTR en fonction du génotype et de l'âge des patients



La mutation F508del étant la plus fréquente, environ 85% des patients pourraient ainsi avoir accès à ce traitement dit hautement efficace. Les marqueurs diagnostics et pronostics de la maladie s'améliorent sous ce traitement : diminution des taux de chlorure dans la sueur (à des taux sous le seuil diagnostic de la maladie), amélioration de la fonction respiratoire, du BMI et de la qualité de vie, diminution des exacerbations, des hospitalisations. Et plus encore...

Les données du registre américain de 2020 sont particulièrement encourageantes et montrent une amélioration sans précédent de la fonction respiratoire des patients, et ce, dans toutes les tranches d'âge (Figure 2). Malgré un nombre moins important de spirométries réalisées, la réalisation de spirométries à domicile et la moindre mesure de la taille des enfants lors du suivi à distance en 2020 (en conséquence de la pandémie à

coronavirus), beaucoup d'espoir ressort de ces données (1). Les études en vie réelle sur l'ivacaftor issues des registres américains et anglais montrent par ailleurs une réduction du risque annuel de mortalité et de transplantation d'organes (9). Similairement, après seulement 3 mois avec la triple thérapie en France, il y a une moindre proportion de patients en chemin vers la greffe pulmonaire (10).

En conclusion, nous vivons une période charnière dans le traitement des maladies rares, notamment la mucoviscidose. Des traitements particulièrement efficaces voient le jour. Ils changent réellement la vie de nos patients mais malheureusement à un coût prohibitif. Nous ne savons pas à quel point notre société sera capable d'assumer ces montants exorbitants et nous avons une chance énorme d'y avoir accès progressivement mais le combat pour un accès universel ne fait que commencer.

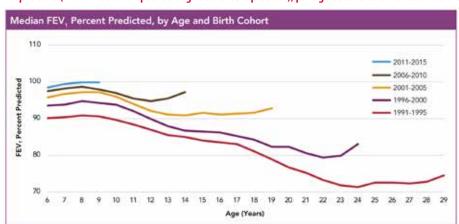


FIGURE 2. Fonction respiratoire (VEMS médian en pourcentage des valeurs prédites), par âge et cohorte en fonction de la date de naissance (1)

RÉFÉRENCES

- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2020 Annual Data Report [https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry]
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011; 365(18):1663-1672.
- 3. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA et al: Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015; 373(3):220-231.
- Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017; 377(21):2013-2023.
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2017; 377(21):2024-2035.
- Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe-508del Allele. N Engl J Med. 2019; 381(19):1809-1819.

- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019; 394(10212):1940-1948.
- Barry PJ, Mall MA, Alvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. N Engl J Med. 2021; 385(9):815-825.
- Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, Konstan MW, Sawicki GS, Sewall A, Nyangoma S et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. Thorax. 2018; 73(8):731-740
- Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, Grenet D, Marguet C, Reynaud-Gaubert M, Macey J et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204(1):64-73.

La myofibromatose infantile : de l'analyse génétique au traitement

Jean-Baptiste Demoulin

Secteur des Sciences de la Santé, Faculté de Pharmacie et des Sciences Biomédicales FASB De Duve Institute DDUV,B-1200 Brussels, Belgium

Le myofibrome est une tumeur périvasculaire bénigne présentant une localisation cutanée, musculaire ou osseuse. Il peut régresser spontanément ou nécessiter une intervention chirurgicale mineure. La présence de multiples myofibromes, généralement observée chez de très jeunes enfants, définit la myofibromatose infantile, une maladie rare potentiellement mortelle (1). Ces tumeurs peuvent en effet perturber sévèrement le bon fonctionnement des organes internes par compression ou occlusion. Une chimiothérapie (vinblastine et méthotrexate) est alors nécessaire.

Dans le cadre d'une collaboration entre l'institut de Duve et le service d'hématologie et oncologie pédiatrique des Cliniques universitaires Saint-Luc, nous avons identifié des mutations du gène *PDGFRB* dans plus de 80% des formes sévères de la maladie (2). Dans la majorité des cas, ces altérations génétiques sont restreintes à la tumeur, mais une forme familiale a également été décrite. Etonnamment, de nombreux patients présentent deux mutations successives dans le même allèle du gène *PDGFRB*. Ces modifications étant spécifiques des myofibromes, elles présentent un grand intérêt pour faciliter le diagnostic de la maladie.

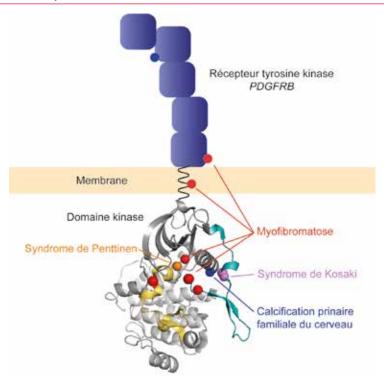
Le gène *PDGFRB* (*platelet-derived growth factor receptor beta*) produit un récepteur à activité tyrosine kinase. Notre laboratoire a démontré que les mutations observées dans les myofibromes activent ce récepteur de façon

aberrante, conduisant à une prolifération incontrôlée des myofibroblastes. *In vitro*, cet effet peut être bloqué par l'imatinib (Glivec), un inhibiteur de tyrosine kinases utilisé depuis vingt ans pour traiter la leucémie myéloïde chronique. Sur base de ces observations, ce médicament a été administré à une dizaine de patients dans le monde avec des résultats très prometteurs, qui devront être confirmés par un essai clinique (3). Le principal effet secondaire de l'imatinib chez l'enfant est un ralentissement réversible de la croissance.

Dans des cas exceptionnels, certains variants du gène *PDGFRB* ont été associés à d'autres pathologies (Figure 1). Il s'agit notamment d'anévrismes fusiformes, du syndrome de Penttinen et du syndrome de surcroissance de Kosaki. Dans ce dernier cas, les mutations de *PDGFRB* sont germinales et peuvent être associées à la présence de myofibromes. D'autres variants conduisant à une perte de fonction du récepteur sont responsables de calcifications familiales primaires du cerveau, associées à des troubles neurologiques (4). Nos travaux ont permis de mieux comprendre comment le même gène pouvait être lié à ces différentes pathologies.

En conclusion, cette étude a démontré que des mutations du récepteur *PDGFRB* sont à l'origine de la majorité des cas de myofibromatose infantile, ouvrant la voie à un nouveau test diagnostique et à un nouveau traitement.

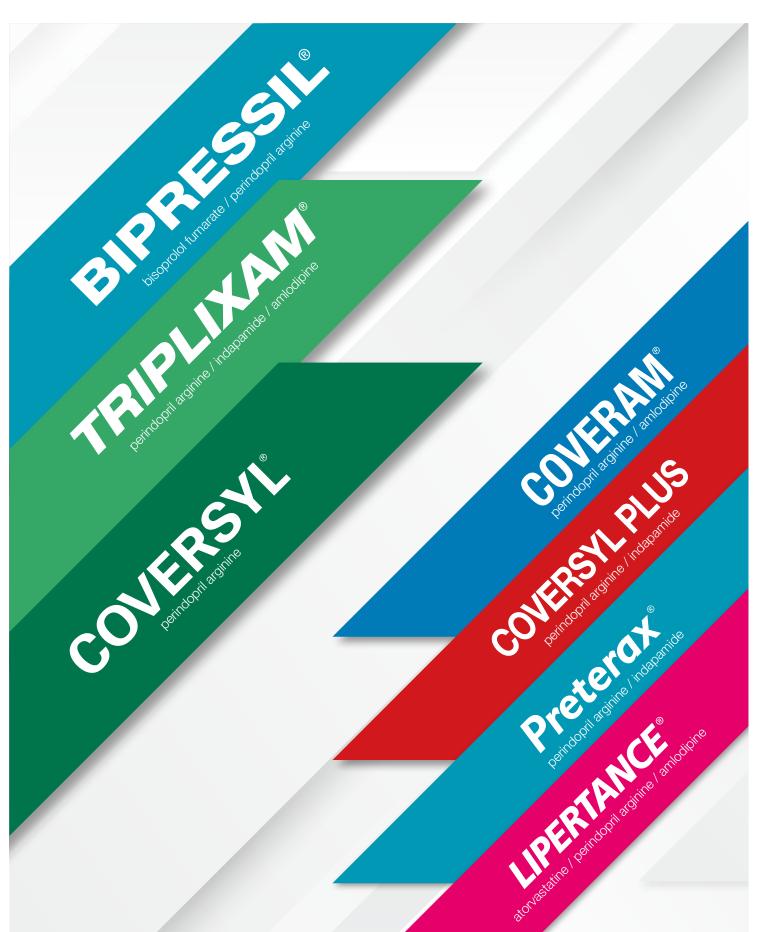
FIGURE 1. Variants pathogènes du récepteur PDGFRB



PDGFRB encode un récepteur transmembranaire. Le domaine extracellulaire impliqué dans la fixation du ligand est représenté en bleu, et le domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase, en gris. La position de quelques variants pathogènes est indiquée par une boule de couleur : rouge pour la myofibromatose, mauve pour le syndrome de surcroissance de Kosaki, bleu pour la calcification primaire familiale du cerveau et orange pour le syndrome de Penttinen.

RÉFÉRENCES

- Hettmer, S., Dachy, G., Seitz, G., Agaimy, A., Duncan, C., Jongmans, M., Hirsch, S., Kventsel, I., Kordes, U., de Krijger, R. R., Metzler, M., Michaeli, O., Nemes, K., Poluha, A., Ripperger, T., Russo, A., Smetsers, S., Sparber-Sauer, M., Stutz, E., Bourdeaut, F., Kratz, C. P., and Demoulin, J. B. (2020) Genetic testing and surveillance in infantile myofibromatosis: a report from the SIOPE Host Genome Working Group. Fam Cancer
- Dachy, G., De Krijger, R. R., Fraitag, S., Theate, I., Brichard, B., Hoffman, S. B., Libbrecht, L., Arts, F. A., Brouillard, P., Vikkula, M., Limaye, N., and Demoulin, J. B. (2019) Association of PDGFRB mutations with pediatric myofibroma and myofibromatosis. *JAMA dermatology* 155, 946-950
- Pond, D., Arts, F. A., Mendelsohn, N. J., Demoulin, J. B., Scharer, G., and Messinger, Y. (2018) A Patient with Germline Gain-of-Function PDGFRB N666H Mutation and Marked Clinical Response to Imatinib. *Genetics in Medicine* 20, 142-150
- Lenglez, S., Sablon, A., Fenelon, G., Boland, A., Deleuze, J. F., Boutoleau-Bretonniere, C., Nicolas, G., and Demoulin, J. B. (2022)
 Distinct functional classes of PDGFRB pathogenic variants in primary familial brain calcification. Hum Mol Genet 31, 399-409





Louvain Med 2022 Juin-Juillet-Août; 141: 320-324

La rhizarthrose : que proposer au patient pour une douleur de la base du pouce ?

Ghady El Khoury¹, Olivier Barbier¹, Antoine Vanderlinden¹, Xavier Libouton¹

Rhizarthrosis: What should be proposed to patients suffering from pain at the base of the thumb?

Rhizarthrosis, which is also called trapeziometacarpal osteoarthritis, is one of the most common sites affected by osteoarthritis. The initial symptoms of pain progressively evolve to result in thumb deformity with functional deficits. Standard radiography is the examination of choice to establish the diagnosis. The initial treatment is conservative and consists of immobilization by orthosis, analgesics, physiotherapy, or infiltrations. When this treatment fails, surgical interventions may be proposed, sush as trapeziectomy or trapeziometacarpal prosthesis.

KEY WORDS

Rhizarthrosis, pain, trapeziectomy, trapeziometacarpal prosthesis

What is already known about the topic?

Rhizarthrosis is one of the most common sites affected by osteoarthritis, and it is one of the most frequently encountered diagnoses in hand surgery. The condition tends to progress over several years, eventually leading to a functional deficit of the thumb and hand. Several treatments can be proposed to the patients at different disease stages for pain relief.

What does this article bring up for us?

This article introduces rhizarthrosis to nonspecialists, covering the most practical aspects, such as clinical examination, associated pathologies, and different treatment options. La rhizarthrose, ou arthrose trapézométacarpienne, est une des localisations arthrosiques les plus fréquentes. Les plaintes initiales de douleur évoluent jusqu'à la déformation du pouce et un déficit fonctionnel. La radiographie standard est l'examen de choix pour établir le diagnostic. Le traitement initial se veut conservateur avec une immobilisation par orthèse, des antalgiques, de la kinésithérapie ou des infiltrations. Après échec de ce traitement, des interventions chirurgicales pourront être proposées au patient comme la trapézectomie ou la prothèse trapézométacarpienne.

Que savons-nous à ce propos?

La rhizarthrose est une des localisations arthrosiques les plus fréquentes et constitue un des motifs de consultation les plus courants en chirurgie de la main. Elle évolue sur plusieurs années jusqu'à entraîner un déficit fonctionnel du pouce et de la main. Plusieurs traitements peuvent être proposés aux différents stades de la maladie afin de soulager le patient.

Que nous apporte cet article?

Cet article expose la rhizarthrose aux non spécialistes. Les aspects les plus pratiques y sont abordés : l'examen clinique, les pathologies associées ainsi que les différents traitements.

INTRODUCTION

La rhizarthrose, ou arthrose de l'articulation trapézométacarpienne, touche essentiellement la femme (90% des cas), le plus souvent de manière bilatérale, au moment de la ménopause. Elle est présente chez 25% des femmes ménopausées (1) et évolue en général sur une période de sept à dix ans, jusqu'à la déformation du pouce en Z ou pouce adductus.

La présentation clinique peut varier. Les poussées inflammatoires peuvent être très algiques et précipiter la demande thérapeutique, ou elles peuvent être bien tolérées jusqu'à ce que le patient se plaigne de douleurs métacarpo-phalangiennes et de difficultés à saisir les gros objets.

ANATOMIE ET BIOMÉCANIQUE

L'articulation trapézométacarpienne est l'articulation clé de la colonne du pouce. C'est une articulation en selle sans congruence articulaire parfaite. Elle est stabilisée par plusieurs ligaments dont l'atténuation joue un rôle dans le développement de l'arthrose. Pour une pince de 1kg réalisée entre le pouce et l'index, une contrainte de 13kg est retrouvée au niveau de la trapézométacarpienne.

EXAMEN CLINIQUE ET BILAN COMPLÉMENTAIRE

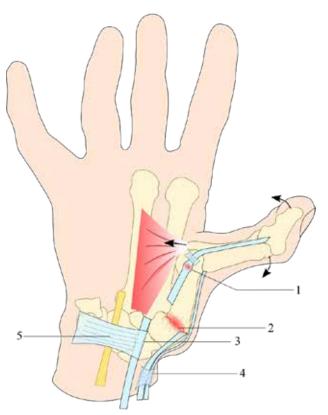
La rhizarthrose se manifeste par une douleur siégeant à la base du pouce et irradiant dans l'éminence thénar et l'articulation métacarpophalangienne. Les patients ressentent cette douleur lors des activités de la vie quotidienne nécessitant une pince pollici-digitale (par exemple tourner une clé dans une serrure, utiliser un couteau, ouvrir un bocal) ou lors de la prise de gros objets. Au début, la sensation d'instabilité prédomine, puis celleci va laisser place à la raideur avec le développement de la chondrite et des ostéophytes péri-trapéziens. La

pression exercée par l'examinateur au dos de l'articulation trapézométacarpienne réveille la douleur. Celle-ci est à distinguer de l'articulation scaphotrapézienne qui est testée 1cm plus proximalement, au niveau de la tabatière anatomique, ou bien au tubercule du scaphoïde à la face palmaire du poignet. Le *grind test* produit un crépitement et reproduit la douleur lorsque le pouce est comprimé dans son axe, en réalisant des mouvements de circumduction.

Il est également utile de rechercher des pathologies fréquemment associées à la rhizarthrose telles que la compression du nerf médian au niveau du canal carpien (2) et le pouce à ressaut (Figure 1). Les tendinites de De Quervain et du muscle *flexor carpi radialis* sont associées à l'arthrose péri-trapézienne. Ces pathologies peuvent être la cause de douleurs résiduelles après un traitement bien conduit. Il convient donc de les dépister afin de proposer un traitement adéquat ou de les traiter éventuellement lors du même temps opératoire.

La radiographie standard est l'examen de choix afin de bilanter la rhizarthrose. Le cliché de profil en position neutre est l'incidence utilisée afin de stadifier la rhizarthrose selon la classification d'Eaton.

FIGURE 1.





À gauche: représentation d'une main atteinte de rhizarthrose avec déformation en pouce adductus, ainsi que des pathologies fréquemment associées. Les forces contribuant à la déformation sont représentées par des flèches. 1) Ténosynovite du tendon du long fléchisseur du pouce: l'épaississement du tendon en regard de la poulie A1 crée ainsi un pouce à ressaut. 2) Destruction cartilagineuse au niveau de l'articulation trapézo-métacarpienne. 3) Tendon du fléchisseur radial du carpe, pouvant être le siège de ténosynovites dans le cas d'ostéophytes péri-trapéziens. 4) Tendons des long abducteur et court extenseur du pouce, pouvant être inflammés au niveau de la 1ère coulisse des extenseurs, dans le cadre d'une tendinite de De Quervain. 5) Nerf médian pouvant être comprimé sous le ligament transverse du carpe, formant un syndrome du canal carpien. À droite : radiographie d'une main atteinte de rhizarthrose sévère avec la même déformation du pouce.

OPTIONS THÉRAPEUTIOUES

La prise en charge de ces patients consiste à restaurer l'indolence, la mobilité et la force, tout en sachant que cette dernière est la plus difficile à récupérer.

TRAITEMENT CONSERVATEUR

Le traitement conservateur a tous ses mérites vu que la douleur peut être spontanément résolutive et uniquement 10% des patients finissent par être opérés (3). Il est important de noter qu'il n'y a pas de parallélisme radio-clinique: une arthrose évoluée peut être peu ou pas symptomatique. En première intention, un **traitement antalgique** systématique est instauré (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens *per os*). La thérapie manuelle et les orthèses sont un moyen efficace d'améliorer la douleur et la fonction des patients souffrant d'arthrose de l'articulation trapézométacarpienne du pouce (4–6).

Les **orthèses** sont recommandées dans les stades débutants afin de mettre au repos la colonne du pouce, d'ouvrir la première commissure et de recentrer l'articulation trapézométacarpienne (Figure 2). Les orthèses de jour fonctionnent selon le principe de la

pompe hydraulique en comprimant la musculature intrinsèque du pouce. Elles permettent la réalisation de la pince pollici-digitale afin de permettre la réalisation des activités de la vie quotidienne. Les orthèses de nuit maintiennent le pouce en abduction et antépulsion, et mettent au repos les musculatures intrinsèques et extrinsèques. Ainsi, pour un(e) patient(e) présentant une rhizarthrose associée à un syndrome du canal carpien ou à une tendinite de De Quervain, nous prescrirons une attelle de repos immobilisant poignet et pouce. Pour un(e) patient(e) voulant être soulagé(e) lors des activités de la vie quotidienne, nous prescrirons plutôt une attelle courte type Push ou une attelle thermoformée moulée directement sur la main du patient.

Des **conseils d'ergonomie** sont aussi donnés au patient afin de préserver l'articulation le plus longtemps possible : il convient de favoriser les prises larges avec le pouce en abduction, plutôt que les prises avec le pouce en adduction (par exemple choisir un couteau avec un manche large).

La **kinésithérapie** lutte contre les déformations en renforçant les muscles stabilisateurs du pouce (surtout le court abducteur et le premier interosseux dorsal). La physiothérapie antalgique peut également être utile.

FIGURE 2. Les différentes attelles qui peuvent être prescrites lors de la prise en charge d'une rhizarthrose



À gauche, une attelle thermoformable de repos qui immobilise toute la colonne du pouce et le poignet. Au milieu, deux attelles de fonction : une attelle thermoformable (en haut) moulée sur la main du patient, et une attelle du commerce disponible en plusieurs tailles (Push ortho Thumb Brace CMC, Nea International by, Maastricht, The Netherlands). À droite sont illustrées les attelles de fonction qui permettent la réalisation des activités quotidiennes.

Des **infiltrations** de corticoïdes ou d'acide hyaluronique peuvent également être proposées. Ils sont tous deux efficaces pour améliorer la fonction et la force de la main (7). Les injections d'acide hyaluronique seraient plus efficaces pour la récupération de la force et de la mobilité articulaires, alors que les injections intra-articulaires de corticoïdes seraient plus efficaces pour soulager la douleur au court terme (7,8). Le délai d'action des corticoïdes est plus rapide mais plus court, tandis que l'acide hyaluronique nécessite plus de temps pour obtenir un bénéfice thérapeutique mais dure plus longtemps (7). Les injections sont réalisées en consultation ou sous contrôle scopique ou échographique. Elles peuvent soulager la douleur et améliorer la fonction, surtout dans les trois premiers mois après l'injection. Les injections de corticoïdes sont une procédure à faible risque et permettent de retarder ou d'éviter le recours à la chirurgie. Elles peuvent être proposées à tous les stades de la rhizarthrose (9).

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Arthroscopie et dénervation

Le traitement par arthroscopie consiste à réséquer le cartilage (trapézectomie partielle avec ou sans interposition) et de réaliser une synovectomie par la même occasion (avec ou sans thermocoagulation des ligaments pour prévenir la subluxation). La dénervation consiste à sectionner les branches nerveuses qui transmettent la sensation (notamment la douleur) de l'articulation trapézo-métacarpienne. Elle permet de soulager la douleur sans pour autant intervenir de manière invasive au niveau de l'articulation trapézo-métacarpienne.

Ces techniques ont montré leur efficacité dans les stades débutants de rhizarthrose mais le manque d'études randomisées avec un recul à long terme font qu'elles n'ont pas de place bien définie dans l'algorithme décisionnel (10,11).

Arthrodèse trapézo-métacarpienne

Cette intervention consiste à fusionner l'articulation trapézo-métacarpienne. Elle est surtout indiquée chez les sujets jeunes avec des demandes fonctionnelles importantes, présentant une arthrose post-traumatique. Les résultats obtenus avec cette technique sont hétérogènes en termes de récupération de force, stabilité et douleur (12). La complication principale est la pseudarthrose.

Trapézectomie

La trapézectomie consiste en une résection totale de l'os trapèze. C'est la technique historique avec le plus de recul. Décrite initialement en 1949 par Gervis, cette technique a été modifiée par la suite pour y associer des gestes complémentaires, le plus souvent des plasties de suspension tendineuses, afin de réduire le recul du 1^{er} métacarpien. Les avantages comprennent la simplicité et

la fiabilité de la technique, avec un recul assez important. La réaxation du 1^{er} métacarpien est obtenue en retendant la capsule articulaire. Le recul du 1^{er} métacarpien peut aller jusqu'à 50% sans impact sur la force.

Les patients bénéficiant d'une trapézectomie obtiennent une indolence dans 85% des cas et une bonne mobilité, mais sans gain de force significatif au niveau de la pince pollici-digitale. La force de poigne est augmentée après l'intervention (13). Les patients mettent souvent un an ou plus à obtenir un bon résultat (14).

Les principaux désavantages de la trapézectomie sont une période de récupération prolongée (6 semaines d'immobilisation puis 6 semaines de revalidation), une diminution de la force de la pince pollici-digitale au long terme et une instabilité potentielle de l'articulation trapézo-métacarpienne. L'indolence et la préservation de la force de la poigne sont quant à elles conservées au long terme (15).

ARTHROPLASTIE TRAPÉZO-MÉTACARPIENNE

Dans le but de maintenir les amplitudes articulaires, de prévenir le raccourcissement du premier rayon et d'améliorer la force de la pince pollici-digitale tout en limitant la période de revalidation post-opératoire, plusieurs implants trapézo-métacarpiens ont été développés (16). Cependant, ces implants ont été associés à des complications importantes, notamment le déscellement aseptique, la luxation, les fractures périprothétiques et l'infection (17).

Les patients bénéficiant d'une prothèse trapézométacarpienne récupèrent plus rapidement leur fonction manuelle que ceux bénédiciant d'une trapézectomie (14,18). Par contre, le remplacement de l'articulation trapézo-métacarpienne par une prothèse ne donne pas de manière fiable de meilleurs résultats que la trapézectomie et peut présenter des taux d'échec très élevés (16). Globalement, les taux d'échec de la trapézectomie sont inférieurs à ceux de l'arthroplastie trapézo-métacarpienne (19).

CONCLUSION

La rhizarthrose est une pathologie évolutive sur une période de sept à dix ans. Le but principal du traitement est de soulager la douleur et de restaurer la fonction du pouce. Le traitement conservateur est efficace et doit être proposé en première intention. En cas d'échec, plusieurs techniques chirurgicales peuvent être utilisées, dont les plus fréquentes sont la trapézectomie et la prothèse trapézo-métacarpienne. A l'heure actuelle, aucune technique chirurgicale n'a montré sa supériorité par rapport aux autres, du fait du manque d'études randomisées contrôlées avec un recul suffisamment long (20).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La rhizarthrose est une pathologie très fréquente qui atteint surtout la femme après la ménopause.
- Il convient de rechercher les pathologies fréquemment associées à la rhizarthrose qui peuvent être la cause de douleurs résiduelles après traitement.
- Le traitement conservateur a toute sa place et doit être proposé en première intention.
- La trapézectomie et la prothèse trapézométacarpienne sont les deux interventions les plus fréquemment proposées.

RÉFÉRENCES

- Armstrong AL, Hunter JB, Davis TR. The prevalence of degenerative arthritis of the base of the thumb in post-menopausal women. J Hand Surg Br. 1994;19(3):340–1.
- Florack TM, Miller RJ, Pellegrini VD, Burton RI, Dunn MG. The prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with basal joint arthritis of the thumb. J Hand Surg. 1992;17(4):624–30.
- Merle M, Jager T. Rhizarthrose. In: Chirurgie de la main. Affections rhumatismales, dégénératives. Syndromes canalaires. Issy-les-Moulineax Cedex: Elsevier Masson SAS; 2017.
- Ahern M, Skyllas J, Wajon A, Hush J. The effectiveness of physical therapies for patients with base of thumb osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. Musculoskelet Sci Pract. 2018;35:46– 54.
- Bertozzi L, Valdes K, Vanti C, Negrini S, Pillastrini P, Villafañe JH. Investigation of the effect of conservative interventions in thumb carpometacarpal osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. Disabil Rehabil. 2015;37(22):2025–43.
- Buhler M, Chapple CM, Stebbings S, Sangelaji B, Baxter GD. Effectiveness of splinting for pain and function in people with thumb carpometacarpal osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(4):547–59.
- Papalia R, Diaz LA, Torre G, et al. Intrarticular injections of hyaluronic acid for trapezio-metacarpal osteoarthritis: a systematic review. J Biol Regul Homeost Agents. 2017;31(4 Suppl 2):45–53.
- Fowler A, Swindells MG, Burke FD. Intra-articular corticosteroid injections to manage trapeziometacarpal osteoarthritis-a systematic review. Hand (N Y). 2015;10(4):583–92.
- Swindells MG, Logan AJ, Armstrong DJ, Chan P, Burke FD, Lindau TR. The benefit of radiologically-guided steroid injections for trapeziometacarpal osteoarthritis. Ann R Coll Surg Engl. 2010;92(8):680–4.
- Slutsky DJ. The role of arthroscopy in trapeziometacarpal arthritis. Clin Orthop Relat Res. 2014;472(4):1173–83.

- Teo I, Riley N. Thumb carpometacarpal joint osteoarthritis: Is there a role for denervation? A systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2020;73(7):1208–20.
- Martou G, Veltri K, Thoma A. Surgical treatment of osteoarthritis of the carpometacarpal joint of the thumb: a systematic review. Plast Reconstr Surg. 2004;114(2):421–32.
- Salem H, Davis TRC. Six year outcome excision of the trapezium for trapeziometacarpal joint osteoarthritis: is it improved by ligament reconstruction and temporary Kirschner wire insertion? J Hand Surg Eur Vol. 2012;37(3):211–9.
- Ulrich-Vinther M, Puggaard H, Lange B. Prospective 1-year followup study comparing joint prosthesis with tendon interposition arthroplasty in treatment of trapeziometacarpal osteoarthritis. J Hand Surg Am. 2008;33(8):1369–77.
- Gangopadhyay S, McKenna H, Burke FD, Davis TRC. Five- to 18-Year Follow-Up for Treatment of Trapeziometacarpal Osteoarthritis: A Prospective Comparison of Excision, Tendon Interposition, and Ligament Reconstruction and Tendon Interposition. J Hand Surg. 2012;37(3):411–7.
- Huang K, Hollevoet N, Giddins G. Thumb carpometacarpal joint total arthroplasty: a systematic review. J Hand Surg Eur. Vol 2015;40(4):338–50.
- 17. Giddins G. Thumb arthroplasties. J Hand Surg Eur. Vol 2012;37(7):603–4.
- Jager T, Barbary S, Dap F, Dautel G. [Evaluation of postoperative pain and early functional results in the treatment of carpometacarpal joint arthritis. Comparative prospective study of trapeziectomy vs. MAIA(*) prosthesis in 74 female patients]. Chir Main. 2013;32(2):55–62.
- Ganhewa AD, Wu R, Chae MP, et al. Failure Rates of Base of Thumb Arthritis Surgery: A Systematic Review. J Hand Surg Am. 2019;44(9):728-741.e10.
- Vermeulen GM, Slijper H, Feitz R, Hovius SER, Moojen TM, Selles RW. Surgical Management of Primary Thumb Carpometacarpal Osteoarthritis: A Systematic Review. J Hand Surg. 2011;36(1):157–69.

AFFILIATIONS

1. Service d'orthopédie et de traumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR GHADY EL KHOURY Cliniques universitaires Saint-Luc Service d'orthopédie et de traumatologie Avenue Hippocrate 10, B- 1200 Bruxelles. ghady.khoury@gmail.com



SILDENAFIL AB

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

TADALAFIL AB

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

RANOMAX

400 microgrammes gélules à libération prolongée

SILODOSIN AB

4 mg et 8 mg gélules

DUTASTERIDE AB

0,5 mg capsules molles

DUTASTERIDE/ TAMSULOSINE HCL AB

0,5 mg/0,4 mg gélules

SOLIFENACINE AB

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés



La prise en charge de l'insomnie chez les adolescents dans les soins psychiatriques : une analyse qualitative des pratiques thérapeutiques de psychiatres infantojuvéniles en région de Bruxelles-Capitale

Sarah Quoidbach¹, Sophie Symann²

The management of insomnia in adolescents attending psychiatric care: a qualitative analysis of the therapeutic practices of child and adolescent psychiatrists in the Brussels-Capital Region

Child and adolescent psychiatrists are commonly confronted with complaints of insomnia raised by their adolescent patients. In Belgium, there are currently no official recommendations for managing insomnia in children under 18 years of age. Given this context, child and adolescent psychiatrists often have to make off-label therapeutic choices for the treatment of pediatric insomnia. The purpose of this study was to investigate the practices of child and adolescent psychiatrists confronted with sleep disorders in adolescents attending their outpatient practice. Based on a qualitative methodology, semi-structured interviews were conducted involving 10 child and adolescent psychiatrists using French language and working in the Brussels-Capital Region.

KEY WORDS

Insomnia, child and adolescent psychiatrists, therapeutic practices, off-label, prescription

What is already known about the topic?

Sleep disorders are common in adolescents under psychiatric care, but no drug has so far marketing authorization for this indication in children under 18 years. Child and adolescent psychiatrists must thus make off-label therapeutic choices if they decide to use medication.

What does this article bring up for us?

The purpose of this article was to investigate the therapeutic practices of child and adolescent psychiatrists in dealing with adolescent patients suffering from insomnia. In the absence of official recommendations, this qualitative study sought to determine whether there is some harmony among the therapeutic strategies of the psychiatrists interviewed.

Les psychiatres infanto-juvéniles sont fréquemment confrontés aux plaintes d'insomnie de leurs patients adolescents. À l'heure actuelle, en Belgique, il n'y a pas de recommandations émanant d'instances officielles pour le traitement de celles-ci chez les moins de 18 ans. Dans ce contexte, les psychiatres infanto-juvéniles doivent couramment poser des choix thérapeutiques hors label pour le traitement de l'insomnie pédiatrique. Cette étude a pour objectif de s'enquérir des pratiques des psychiatres infanto-juvéniles confrontés à des troubles du sommeil chez les adolescents dans leur pratique ambulatoire. Sur base d'une méthodologie qualitative, des entretiens semi-directifs ont été réalisés auprès de 10 psychiatres infanto-juvéniles travaillant en français dans la région de Bruxelles-Capitale.

Que savons-nous à ce propos?

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les adolescents pris en charge dans le circuit psychiatrique, néanmoins aucun médicament ne dispose de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication chez les moins de 18 ans. Les psychiatres infanto-juvéniles doivent de ce fait poser des choix thérapeutiques hors label s'ils veulent avoir recours à un traitement médicamenteux.

Que nous apporte cet article?

Cet article a pour but de s'enquérir des pratiques thérapeutiques des psychiatres infanto-juvéniles face aux patients adolescents présentant des plaintes d'insomnie. Au vu de l'absence de recommandations officielles, cette étude qualitative cherche à savoir s'il existe ou non une harmonie dans les stratégies thérapeutiques des psychiatres interrogés.

INTRODUCTION

Les psychiatres infanto-juvéniles sont fréquemment confrontés aux plaintes d'insomnie de leurs patients adolescents. Par contre, dans leur pratique, les praticiens interrogés disent ne rencontrer que très rarement des adolescents qui arrivent avec une insomnie comme trouble isolé. En effet, des psychopathologies comme la dépression et l'anxiété sont hautement corrélées à l'insomnie (1).

Malgré la fréquence de l'insomnie chez les adolescents (2) et son impact profond sur les performances et le bien-être des individus, peu d'études de qualité pouvant guider les choix pharmacologiques des praticiens ont été réalisées sur la population pédiatrique. Pour des raisons d'éthique de la recherche médicale, les essais cliniques sur les moins de 18 ans sont limités. De ce fait, aucune molécule ne dispose en Belgique d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement spécifique de l'insomnie dans la population pédiatrique.

Par ailleurs, à l'heure actuelle, il n'existe pas non plus de recommandations émanant d'instances reconnues telles que le SPF Santé ou le CBIP, pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents. Il est néanmoins possible de dégager des recommandations qui se basent sur le classement des options thérapeutiques en fonction de la qualité des études à disposition. De cela, il ressort qu'en 1ère intention, à l'instar de ce qui se fait chez l'adulte, ce sont les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qui devraient être privilégiées (3). Ensuite, en cas d'échec de cette thérapie, il conviendrait de débuter avec les molécules présentant le meilleur profil de sécurité. Il existe des preuves sur l'efficacité et la sécurité de la mélatonine pour le traitement du symptôme du retard de phase du rythme veille-sommeil dans la population pédiatrique (4). Elle ne dispose cependant de l'AMM que pour les plus de 55 ans. Certaines molécules de phytothérapie semblent pouvoir constituer des pistes thérapeutiques, mais actuellement elles n'ont pas pu être étudiées de façon suffisamment robuste en ce qui concerne leur efficacité, leur tolérance et leur sécurité auprès de la population pédiatrique (5,6) et elles ne disposent pas non plus d'une AMM.

Nous manquons à ce jour d'informations sur les facteurs objectifs et subjectifs qui influencent les choix du traitement de l'insomnie chez les adolescents dans les soins psychiatriques. Pour combler cette lacune, nous avons cherché à explorer les pratiques et les facteurs auto-déclarés influençant les décisions thérapeutiques – pharmacologiques et non pharmacologiques – des psychiatres infanto-juvéniles dans leur pratique ambulatoire.

Partant du constat du manque d'études et de recommandations pour le traitement de l'insomnie pour le public visé, nous formulons l'hypothèse qu'il doit exister peu d'harmonie dans les pratiques et que les choix thérapeutiques sont donc variables d'un praticien à l'autre.

MÉTHODES

MÉTHODE DE RECUEIL DE DONNÉES ET ANALYSE DE RECRUTEMENT

Cette recherche est basée sur une approche qualitative de type exploratoire. La technique laisse à l'interviewé une liberté suffisante pour développer son point de vue et l'ensemble des précisions qui lui paraissent importantes. L'approche se distingue d'une approche quantitative en ce qu'elle laisse les répondants développer les facteurs qui vont influencer tel ou tel choix thérapeutique.

Des entretiens de recherche semi-directifs ont été conduits auprès de 10 psychiatres infanto-juvéniles exerçant en français dans la Région de Bruxelles-Capitale. L'échantillon était composé de 7 femmes et 3 hommes.

En tout, 10 entretiens d'une durée allant de 30 à 50 minutes ont été menés en visioconférence, par téléphone ou en face à face. Les entretiens ont été enregistrés avec le consentement préalable des participants.

Nous avons construit un guide d'entretien composé de 6 questions ouvertes posées dans le même ordre à chaque participant. Le guide d'entretien était accompagné d'une liste de vérification reprenant une liste presque exhaustive des possibilités thérapeutiques, pharmacologiques ou non, pouvant être déployées par les praticiens auprès des adolescents présentant des symptômes d'insomnie. Pour baliser l'objet de notre étude, nous avons circonscrit la catégorie « adolescents » aux jeunes de 12 à 18 ans. Pour l'insomnie, nous avons décidé de retenir la définition du DSM-V (7).

MÉTHODE D'ANALYSE DES DONNÉES

L'objectif des entretiens était de recueillir des données qualitatives sur les pratiques des psychiatres face à l'insomnie chez l'adolescent : quelles routines de pratiques se dégagent, quels sont les facteurs qui influencent ces décisions, quelles sont les perceptions et les représentations des praticiens. Les réponses auto-déclarées n'ont pas été corroborées par des mesures quantitatives.

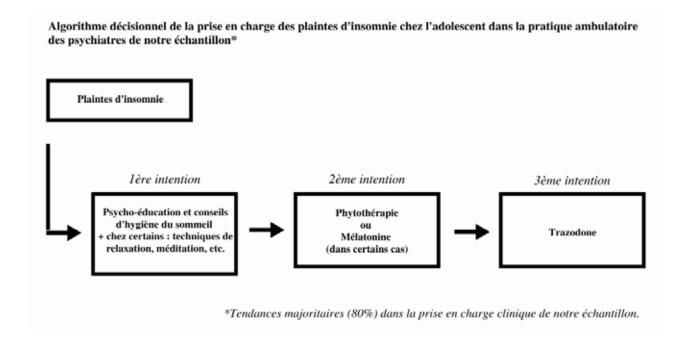
Les entretiens ont été retranscrits dans leur intégralité à l'aide du logiciel O Transcribe et ont fait l'objet d'un processus d'anonymisation.

Nous avons fait le choix d'une analyse de contenu thématique car cette méthode encourage une exploration riche des résultats et soutient une analyse interprétative au-delà de la simple description.

RÉSULTATS

ANALYSE DE CONTENU THÉMATIQUE

Quatre catégories principales ont été identifiées à partir de l'analyse du corpus. Elles s'articulent autour de l'algorithme décisionnel qui émerge des réponses des participants.



Thème 1 : Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Il ressort des entretiens que, dans l'algorithme décisionnel de la totalité des répondants, avant toute chose, il s'agit de prendre le temps d'évaluer la situation. Ensuite, en 1ère intention, on retrouve des conseils d'hygiène de vie en général et d'hygiène du sommeil en particulier : « La 1ère étape serait non pharmacologique. Elle se base clairement sur des conseils d'hygiène de vie, d'essayer de reprendre un rythme veille sommeil régulier avec des heures de coucher régulières. », « Limiter l'utilisation des écrans, tablette, ordinateur tout ça. », « Avoir une activité sportive régulière pendant la semaine. », « La question diététique arrive dans certaines situations. Quand ils me disent qu'ils ont tendance à boire du café ou du thé le soir. Les excitants le soir on essaye d'éviter. »

Lors des entretiens, il a été demandé de façon spécifique aux participants s'ils pratiquaient les TCC ou s'il leur arrivait de renvoyer leurs patients adolescents souffrant d'insomnie vers des spécialistes de cette discipline. Aux deux questions, les réponses étaient presque toutes négatives (>90%).

Certains avaient l'intuition d'intégrer des pratiques préconisées dans les TCC sans pour autant les étiqueter comme telles dans leur approche.

« [Ce que je leur propose] dans les entretiens c'est d'arriver à mentaliser et à déconstruire ce qui se passe autour de l'endormissement. Ça c'est le but de l'entretien que je fais. On ne peut pas dire que c'est de la TCC parce que je n'ai pas cette étiquette là mais j'ai le sentiment que ça s'en rapproche. »

Principales techniques de la thérapie comportementale de l'insomnie (TCC-I) et utilisation de ces techniques par les psychiatres de notre échantillon

Psychoéducation et hygiène du sommeil	Vise à une meilleure connaissance du sommeil, de son rôle et fournit des indications sur les facteurs qui peuvent favoriser ou entraver le sommeil.	Évoqué par l'ensemble des répondants. Proposé de façon plus ou moins formalisée : pour certains ça passe par des listes de conseils ou par des carnets où l'on consigne ses habitudes.	
Restriction du sommeil	Vise à éliminer les réveils prolongés et à réduire le temps passé au lit.	N'a été évoqué par aucun répondant.	
Contrôle par le stimulus	Vise à défaire l'association lit-insomnie et à reconstruire l'association lit-sommeil ainsi qu'à établir un horaire de sommeil régulier.	Certains conseils énoncés par les répondant s'y apparentent mais ne sont pas proposés systématiquement.	
Restructuration cognitive	Vise à identifier et à modifier certaines croyances néfastes et attitudes à propos du sommeil et des conséquences de l'insomnie.	La question des croyances et des attitudes autour du sommeil a été soulevée par certains des répondants mais sans jamais les intégrer dans une approche de restructuration cognitive.	
Relaxation	Techniques de relaxation qui visent à diminuer les tensions et pensées intrusives qui impactent la capacité à dormir.	Évoqué par une minorité (<25%) des répondants qui ne le proposent pas systématiquement	

Quant à la question de savoir pourquoi les psychiatres interrogés ne référaient jamais leurs patients à un spécialiste des TCC, 2 facteurs principaux ont été identifiés. D'abord, très prosaïquement, pour une série des répondants, cela s'explique par le fait qu'ils n'y pensent pas ou qu'ils ne connaissent pas de spécialiste des TCC pour ce type de troubles spécifiques. « En fait, le problème, c'est que quand on se dit qu'un comportementaliste ça serait intéressant, on ne connaît pas de comportementaliste. »

Ensuite, une raison plus profonde qui a été évoquée par plusieurs interviewés est que ces solutions comportementalistes pour les symptômes d'insomnie chez l'adolescent vont à l'encontre de leur vision. Ceux-ci considèrent que les insomnies des adolescents auxquels ils sont confrontés dans le circuit psychiatrique ne doivent pas être envisagées comme un symptôme isolé, à corriger, mais plutôt comme révélateur d'un problème plus large (autre trouble, trauma, contexte environnemental). « Je n'isole pas la question du sommeil en la différenciant du reste de la problématique. J'essaye d'avoir une vision plus globale et considérer que le trouble du sommeil est souvent l'expression d'une anxiété, d'une dépression ou angoisse liée plus à une psychose et donc je la prends en charge dans le reste de la prise en charge. » Dans cette perspective, le symptôme d'insomnie va pouvoir servir de porte d'entrée pour traiter le patient dans sa globalité. Dans leur ensemble, les psychiatres interrogés vont plutôt privilégier une approche psychothérapeutique basée sur la parole ou la prise en compte du système familial. Il est à noter qu'aucune des personnes interrogées n'a suivi de formation spécifique en thérapie cognitivo-comportementale.

Thème 2 : Phytothérapie

Chez 8 répondants sur 10, la phytothérapie vient en second lieu dans l'arbre décisionnel thérapeutique. Les traitements majoritairement cités sont à base d'extraits de passiflore et de valériane. Précisons que les praticiens ne passent pas systématiquement par cette étape. Face à une insomnie plus sévère, ils passeront alors souvent directement à d'autres solutions pharmacologiques, soit parce que la phytothérapie a déjà été testée de façon non concluante auprès du patient, soit parce qu'ils considèrent que la sévérité de l'affection demande une intervention médicamenteuse autre.

Chez ces 8 répondants, on retrouve la volonté de graduellement dans les commencer solutions pharmacologiques. La phytothérapie apparaît comme un choix peu risqué en termes d'impact neurodéveloppemental chez l'adolescent. « C'est pour éviter l'alternative médicamenteuse même si [la passiflore] est un médicament ». En effet, si la phytothérapie peut donner l'impression dans l'imaginaire d'un grand nombre de personnes d'être inoffensive, son utilisation n'est pas anodine. La littérature scientifique a montré la variété des mécanismes d'action des plantes utilisées pour le traitement de l'insomnie (8). De plus, elles possèdent des principes actifs susceptibles d'avoir des interactions avec d'autres médicaments.

Si certains répondants fondent le choix de la phytothérapie sur la lecture d'études scientifiques allant dans le sens d'une efficacité des substances, d'autres expliquent qu'ils sont plus mitigés sur les effets de la substance mais qu'ils misent plutôt sur l'effet placebo.

L'ensemble des participants qui s'orientent vers la phytothérapie privilégient l'administration sous forme de gélules, que ce soit avec des solutions en conditionnement à base d'extrait de passiflore, de valériane ou d'aubépine ou via des préparations magistrales. Plusieurs mentionnent l'influence que cela aura sur l'effet placebo d'avoir une solution qui prend la forme d'un comprimé ou d'une gélule.

Une partie des intervenants met en avant le fait que la phytothérapie sera souvent mieux acceptée par les parents de l'adolescent. « Quand on dit aux parents que c'est quelque chose de naturel c'est mieux accepté alors que c'est pas parce que c'est une plante qu'il n'y a pas d'effets secondaires. » L'acceptation de la solution pharmacologique par les parents du jeune constitue un enjeu inhérent au travail du psychiatre infanto-juvénile. L'attitude plus ou moins protectrice que les parents auront vis-à-vis de leur enfant, couplée à la perception qu'ils auront des approches médicamenteuses viendra influencer l'étendue du panel pharmacologique du psychiatre.

2 répondants sur les 8 mentionnent le coût de ces substances comme un frein potentiel à leur prescription. La préparation magistrale en pharmacie apparaît alors comme une alternative plus abordable que les substances en conditionnement.

Thème 3: Mélatonine

On observe un usage limité de la mélatonine chez les praticiens interrogés : ces derniers la citaient principalement pour les cas spécifiques où il y a des inversions du rythme nycthéméral et où il y a une logique à remettre un rythme. « Il y a quand même cette composante que les ados dans cette phase de vie vont dormir très tard et ont naturellement un meilleur sommeil décalé par rapport aux adultes. Aller dormir à minuit-1h-2h et se lever à 10-11h, ça fait partie des changements circadiens courants, physiologiques chez les ados. [...] Voilà aussi pourquoi [la mélatonine] est un bon coup de pouce ».

D'autres n'ont pas tendance à l'initier mais la prescrivent à des patients qui auraient déjà eu une expérience positive et en font la demande. Celle-ci a été citée par une majorité des répondants, mais n'est pas initiée de façon systématique en 2ème intention.

Plusieurs facteurs semblent pouvoir expliquer cette utilisation limitée de la mélatonine.

D'abord, le contexte d'une prise en charge psychiatrique : le trouble du sommeil accompagne le plus souvent un autre trouble, ce qui expliquerait que les médecins se tournent vers des substances qui, en plus d'avoir une action sur le sommeil, ont une action sur les symptômes associés.

Ensuite, la mélatonine montre son efficacité lorsqu'elle est couplée à des règles d'hygiène du sommeil. Il faut donc déjà qu'il y ait une volonté de se remettre dans un rythme : « Souvent, ceux qui sont super décalés niveau rythme, ils ne veulent rien entendre. [...] et donc c'est pas vraiment la mélatonine qui va changer grand-chose ». Un autre frein mentionné par les répondants, également lié à l'hygiène du sommeil, est l'usage des écrans avant d'aller dormir. « [...] il n'y en a aucun qui est tout seul dans le noir sans écran à attendre que le sommeil vienne dans les 20 minutes. Eux expliquent souvent que, comme ils n'arrivent pas à s'endormir, ils vont prendre leur écran. »

Thème 4 : Trazodone

La Trazodone apparaît en 3ème intention dans l'arbre décisionnel de la grande majorité des répondants (8 sur 10). La Trazodone appartient à la classe des antidépresseurs. Son indication est le trouble dépressif majeur. Ses propriétés sédatives en font un médicament très largement utilisé dans les situations d'insomnies (9). Il faut préciser que le dosage préconisé pour la Trazodone en cas d'insomnie est plus faible que pour son indication initiale. À l'instar de la mélatonine, la Trazodone ne bénéficie pas d'une AMM pour les moins de 18 ans en Belgique. Cela s'explique par l'absence d'essais cliniques contrôlés évaluant son efficacité, sa sécurité et les doses appropriées dans la population pédiatrique (10).

La Trazodone est considérée par beaucoup comme « le palier suivant au niveau médicament ». Ce traitement s'accompagne d'effets secondaires bien connus des personnes interrogées : « Il faut faire attention parce qu'il y a parfois des jeunes qui ont beaucoup de cauchemars avec la Trazodone », « des chutes de tension, du mal à se réveiller le matin, l'impression d'avoir une gueule de bois », « ou alors des troubles de l'attention ». Il s'agit néanmoins, pour la quasitotalité des répondants, d'une substance considérée comme acceptable si l'intensité de l'insomnie le justifie.

Pour les besoins de la modélisation, nous avons dû exclure un certain nombre de nuances apportées par les répondants lors des entretiens. La Trazodone se présente en 3ème place dans l'arbre décisionnel majoritaire car il s'agit de la substance revenant le plus fréquemment à cette place dans les réponses apportées. Néanmoins, il faut préciser que, pour certains répondants, la Trazodone sera proposée après avoir opté pour d'autres molécules telles que la mélatonine ou des antihistaminiques sédatifs. Chez d'autres, la Trazodone est présentée comme l'une des possibilités en 3ème intention, ils opteront plutôt pour la Trazodone ou pour une autre médication en fonction d'une série de paramètres.

La **Mirtazapine**, un autre antidépresseur qui peut être utilisé pour ses effets sédatifs et hypnotiques est écartée de l'éventail thérapeutique des troubles d'insomnie par une majorité (>80%) des répondants. La raison principale évoquée est l'effet secondaire de prise de poids. D'autres raisons, diverses, sont évoquées : des expériences non concluantes dans le passé, « *je trouve que c'est plus*

une molécule d'adulte », « je n'y pense pas, mais d'autres collèques l'utilisent ».

Les **benzodiazépines** (ou BZRAs), peuvent être utilisées comme hypnotiques dans les troubles du sommeil. Les psychiatres infanto-juvéniles de notre échantillon en prescrivent rarement voire exceptionnellement pour certains, a fortiori en ambulatoire. Pour ceux qui incluent les benzodiazépines dans la liste de leurs options thérapeutiques pour l'insomnie, c'est le Lormetazepam qui est le plus souvent cité. Certains répondants n'envisagent par contre les benzodiazépines que s'ils se trouvent face à un trouble anxieux majeur, « où l'anxiété est vraiment à l'avant plan ». « Juste comme somnifère, je ne l'ai jamais fait ».

La réserve dont font preuve les psychiatres infantojuvéniles dans la prescription de benzodiazépines s'explique par différents facteurs. Ceux les plus cités sont le risque d'accoutumance voire de dépendance et le manque de recul sur l'impact neuro-développemental que peuvent avoir ces molécules sur un cerveau encore en maturation. Un autre facteur cité par plusieurs répondants est l'effet « interrupteur » des benzodiazépines qui enlèverait au jeune la maîtrise et la prise en charge de son sommeil. « Une benzo, c'est un médicament [qui fait comme] un coup de marteau, qui t'assomme, t'étourdit, c'est le dernier recours ».

La **Quétiapine** a été citée par une partie des répondants dans leurs stratégies thérapeutiques. Ces derniers précisent néanmoins qu'il « faut qu'il y ait une indication pour un antipsychotique ». D'autres mentionnent l'utilisation de la Quétiapine, mais uniquement en contexte hospitalier, ce qui excède le cadre de cette étude qui se cantonne aux interventions en ambulatoire.

Pour finir, une faible proportion (<50%) de notre échantillon a mentionné les antihistaminiques avec effet sédatif, principalement l'**Hydroxyzine**, comme faisant partie de leur éventail thérapeutique pour son effet sédatif. L'Hydroxyzine induit des effets secondaires, particulièrement une altération du fonctionnement le lendemain de la prise de la médication.

DISCUSSION

RETOUR SUR NOTRE HYPOTHÈSE

Au vu du manque de recommandations officielles existantes, nous avions formulé l'hypothèse qu'il existait une divergence dans les pratiques des psychiatres infanto-juvéniles. Les résultats apportés par les entretiens montrent au contraire qu'il y a une certaine harmonie dans les pratiques. On peut globalement dessiner un schéma de 1ère, 2ème et 3ème intention identique chez la grande majorité des répondants. Il est d'ailleurs intéressant de noter que ce schéma s'écarte de ce qui est soutenu par les quelques articles concernant cette tranche d'âge, à savoir les TCC et la mélatonine.

Pour la TCC, nous avons pu voir que les psychiatres infanto-juvéniles interrogés proposaient de façon systématique certaines interventions retrouvées dans

les approches TCC-I: psychoéducation sur le sommeil et mesures d'hygiène du sommeil. D'autres types d'interventions des TCC étaient proposées par certains répondants, mais de façon moins systématique, comme les techniques de relaxation, le contrôle par le stimulus ou la méditation. Certaines composantes faisant partie intégrante des TCC n'ont jamais été mentionnées par les répondants: la restriction du sommeil et la restructuration cognitive. On a d'ailleurs pu noter qu'il y avait une grande méconnaissance de ce que propose concrètement les TCC. Plusieurs intervenants évacuaient les TCC de leurs stratégies thérapeutiques alors même qu'ils intégraient dans leur pratique une série d'interventions que l'on retrouve dans les approches des TCC.

En ce qui concerne la mélatonine, pour une majorité (70%) des répondants, elle ne fait partie de leurs stratégies thérapeutiques que pour les cas où la manifestation principale est un décalage des rythmes du sommeil. Plusieurs facteurs pourraient selon nous expliquer cela. D'abord, le fait que les adolescents qui présentent des symptômes d'insomnie dans le circuit psychiatrique arrivent, dans la grande majorité des cas, avec des troubles associés. Comparée à d'autres molécules qui agissent en même temps sur l'angoisse, le stress ou l'humeur, la mélatonine agit uniquement sur le sommeil. Ensuite, parce que la prise de mélatonine doit s'insérer dans un contexte de bonne hygiène du sommeil. Or, il s'agit d'un contexte difficile à assurer auprès d'un public chez lequel on observe notamment une grande consommation de médias électroniques proche de l'heure du coucher.

De l'analyse des entretiens ressort aussi l'idée récurrente qu'on ne médique pas aux premiers rendez-vous. Tant que possible, les psychiatres infanto-juvéniles prennent le temps d'analyser le contexte autour de l'insomnie. Par ailleurs, on retrouve chez tous l'idée d'une gradation dans la médication.

Si on observe une cohérence dans les arbres décisionnels des psychiatres infanto-juvéniles interrogés en ce qui concerne leurs premières intentions, nos entretiens ont montré qu'il y avait une plus grande variation dans les choix thérapeutiques à partir de la 3ème intention.

On retrouve la Trazodone dans l'arbre décisionnel de la grande majorité des répondants. Pour certains, il constituera la seule étape médicamenteuse avant d'envisager un neuroleptique. Chez ces derniers, les benzodiazépines ne seront données que très rarement. Par ailleurs, les neuroleptiques seront prescrits dans des cas où la Trazodone n'est pas suffisante et ou l'insomnie est associée à d'autres symptômes. Chez d'autres, la Trazodone est envisagée comme une solution parmi d'autres, avec la possibilité d'opter plutôt pour la Mirtazapine ou des benzodiazépines en fonction du contexte clinique. Pour ceux-ci aussi, les neuroleptiques apparaissent en dernière intention, si le reste n'a pas fonctionné et si le tableau clinique le justifie.

LIMITES DE L'ÉTUDE

Cette étude présente certaines limites qu'il convient d'exposer.

L'échantillon se compose d'un nombre restreint de participants. Cela s'explique par les conditions assez restrictives auxquelles il fallait répondre pour être admissible à l'étude : pratiquer dans la zone géographique de Bruxelles-Capitale, avoir fait une spécialisation en psychiatrie infanto-juvénile, avoir une pratique en ambulatoire auprès d'un public adolescent. La faible taille de l'échantillon invite à la prudence dans la généralisation des résultats. Des études futures pourraient reproduire l'expérience sur un échantillon plus important pour vérifier si ces résultats se confirment.

Toutes les personnes interrogées dans le cadre de cette étude, en plus d'être issues d'un même secteur géographique, exercent dans la même langue. Cette limite, qui n'en est pas véritablement une, est inhérente à l'approche méthodologique pour laquelle nous avons opté. Elle doit néanmoins nous inviter à interpréter les résultats avec parcimonie et à ne pas les transférer à d'autres contextes.

Les résultats présentés dans cette étude sont essentiellement basés sur des données auto rapportées par les participants. Malgré les garanties qu'apporte l'anonymat, la possibilité de biais associés à ce type de données pourrait être envisagée. On pense ici principalement aux artefacts du questionnement et au biais de désirabilité sociale, ce dernier pouvant être d'autant plus fort que les sujets sont interrogés directement par une consœur (11).

PERSPECTIVES

Les résultats rapportés ici mériteraient d'être confrontés à ceux d'approches similaires opérées auprès de praticiens exerçant dans la même zone géographique mais en langue néerlandaise afin de voir si l'on observe des différences significatives entre les deux échantillons. L'intérêt d'une approche comparative serait de voir quelle est la place du facteur culturel dans les choix thérapeutiques.

Les questions soulevées dans le cadre de cette étude et l'intérêt manifesté par les répondants pour celle-ci nous apparaissent comme un signal révélateur d'un besoin de mise en perspective de ses pratiques en les confrontant aux pratiques des autres. Une grande partie des praticiens interrogés a exprimé les bienfaits amenés par l'entretien semi-directif qui a permis d'induire une démarche réflexive sur leur pratique. Sur base de ces retours, on peut dégager comme perspective l'intérêt de créer des espaces d'échange sur les pratiques. De tels espaces, dont la forme et le mode de fonctionnement resteraient à préciser, pourraient offrir des temps de réflexivité sur ses pratiques et ouvrir à d'autres approches.

CONCLUSION

Cette étude a permis de mieux comprendre la complexité du traitement de l'insomnie chez l'adolescent dans un contexte de carence d'études scientifiques rigoureuses sur le traitement pharmacologique de l'insomnie chez les moins de 18 ans. En analysant les pratiques ambulatoires d'un groupe de dix psychiatres infanto-juvéniles exerçant en français dans la région de Bruxelles-Capitale, on a pu mettre en avant qu'il existait une certaine harmonie

dans les pratiques. En effet, les algorithmes cliniques des praticiens interrogés présentent une forme de constance dans les premières intentions. On observe cependant des divergences d'approche passées les premières intentions. Au vu des barrières éthiques qui limitent la réalisation d'essais cliniques pour l'insomnie chez les adolescents, l'échange de pratiques entre psychiatres infanto-juvéniles constitue une perspective à explorer.

RÉFÉRENCES

- Donskoy I, Loghmanee D. Insomnia in adolescence. Med Sci (Basel.). 2018; 6 (3): 72.
- Julian M, de Kernier N, Camart N. Complexités du diagnostic d'insomnie à l'adolescence et considérations à propos de ses conséquences. Neuropsychiatr Enfance Adoles. 2021; 69 (2): 66-73.
- Dewald-Kaufmann J, De Bruin E, Gradisar M. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-i) in School-Aged Children and Adolescents. Sleep Med Clin. 2019; 14(2):155-165.
- Mantle D, Smits M, Boss M, Miedema I, van Geijlswijk I. Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleep—wake phase disorder in children: an overview. Sleep Med X. 2020; 2: 100022.
- Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. J Evid Based Integr Med. 2020; 25: 2515690X20967323.
- Cheng B, Liu Y, Tian J, Gao R, Liu Y. Complementary and Alternative Medicine for the Treatment of Insomnia: An Overview of Scientific Evidence from 2008 to 2018. Curr Vasc Pharmacol. 2020; 18(4): 307-321.

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association Publishing; 2013 [DSM-5].
- Liu L, Liu C, Wang Y, Wang P, Li Y, Li B. Herbal Medicine for Anxiety, Depression and Insomnia. Curr Neuropharmacol. 2015; 13(4): 481-93.
- Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. Expert Opinion on Pharmacotherapy. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13(12): 1707-17.
- Oggianu L, Ke A B, Chetty M, Picollo R, Petrucci V, Calisti F et al. Estimation of an Appropriate Dose of Trazodone for Pediatric Insomnia and the Potential for a Trazodone–Atomoxetine Interaction. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2020; 9(2): 77-86.
- 11. Butori R, Parguel B. Les biais de réponse Impact du mode de collecte des données et de l'attractivité de l'enquêteur. In: *Actes du 26ème congrès de l'AFM (Association Française du Marketing)*. Association Française du Marketing (AFM), France, 2010.

AFFILIATIONS

- 1. Maccs, Psychiatrie Infanto-Juvénile, UCLouvain, B-1200 Bruxelles
- 2. Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR SARAH QUOIDBACH Cliniques universitaires Saint-Luc Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile Avenue Hippocrate 10 B-1200 Bruxelles

Les Webinaires du Louvain Médical

Mercredi 14/09/2022 de 19h30 à 20h30



Exposé

THROMBOSE ET HÉMOSTASE CHEZ LA FEMME

Cédric Hermans abordera les affections thrombotiques fréquemment rencontrées chez les femmes, les risques de thrombose liés aux divers traitements hormonaux et à la grossesse ainsi que la pertinence des bilans thrombophiliques (20 min)

Catherine Lambert discutera du diagnostic et de la prise en charge des maladies hémorragiques dont le diagnostic doit être évoqué chez toute femme présentant des hémorragies inhabituelles (20 min)

Questions-Réponses (10 min)

Accréditation demandée

Renseignements

Mme Isabelle ISTASSE – isabelle.istasse@uclouvain.be







En collaboration avec





ouvain Med 2022Juin-Juillet-Août; 141: 332-339

L'impact d'un déficit visuel sur l'apparition de symptômes post-traumatiques et psychotiques à la suite d'une agression

Valentin Coutant¹, Sylvain Dal²

Impact of visual impairment on the occurrence of posttraumatic and psychotic symptoms following aggression

Based on a clinical case description and associated literature review, this article sought to investigate the multidirectional interactions between trauma, psychosis, and visual impairment.

Trauma and psychosis have been mostly described separately, though they share mutually-reinforcing interactions. Visual impairment alters the perception of the world. As a result, visual deficiency modifies the expression of psychiatric symptoms and promotes the risk of developing psychotic symptoms. In some cases of severe traumatisation, psychotic symptoms like hallucinations and delusions have been reported to occur outside of the schizophrenia spectrum. This is referred to as Post-Traumatic Stress Disorder with Secondary Psychosis (PTSD-SP).

The diagnosis of this condition is paramount in view of the treatment that must be administered to the patient. Emphasis should first and foremost be placed on treating trauma rather than on exclusively reducing psychotic symptoms.

KEY WORDS

Trauma, PTSD, PTSD-SP, psychosis, schizophrenia, visual impairment, hallucinations

What is already known about the topic?

Trauma and psychosis interact and reinforce each other. Visual impairment modifies both the perception of the environment and expression of post-traumatic symptoms.

What does this article bring up for us?

In some cases of severe traumatization, psychotic symptoms have been reported to occur outside of the schizophrenia spectrum. Visual impairment likely increases the risk of developing such symptoms.

This is particularly relevant in determining how the patient should be treated.

À travers un cas clinique et une étude de la littérature, cet article étudie les interactions croisées entre trauma, psychose et déficit visuel.

Le trauma et la psychose, habituellement décrits de manière séparée, interagissent et se renforcent mutuellement. Le déficit visuel, du fait de l'altération de la perception du monde qu'il provoque, modifie l'expression de la symptomatologie psychiatrique et favoriserait l'émergence de symptômes psychotiques. Dans certains cas de trauma sévère, on peut décrire des symptômes psychotiques (hallucinations, délires) en dehors du spectre de la schizophrénie. On parle alors d'État de Stress Post-traumatique avec Psychose Secondaire (PTSD-SP).

Les traitements proposés devront en tenir compte, en se centrant en priorité sur le trauma, et pas uniquement sur la réduction des symptômes psychotiques.

Que savons-nous à ce propos?

Le trauma et la psychose interagissent et se renforcent mutuellement. Le déficit visuel modifie la perception de l'environnement et l'expression de la symptomatologie traumatique.

Que nous apporte cet article?

Dans certains cas de trauma sévère, on peut décrire des symptômes psychotiques en dehors du spectre de la schizophrénie. Le déficit visuel favoriserait l'émergence de tels symptômes.

Ceci a une importance cruciale pour orienter le traitement qui sera donné à ces patients.

INTRODUCTION

La rencontre avec un patient ayant perdu la vue à la suite d'une agression et développant des symptômes de stress post-traumatique puis des symptômes psychotiques pose la question des interactions entre le trauma, la psychose et le déficit visuel.

À travers un cas clinique et une étude de la littérature, nous analyserons les liens bidirectionnels entre le trauma et la psychose, entre la perte de vision et la psychose, puis entre la perte de vision et le PTSD, afin de déterminer l'impact que pourrait avoir le déficit visuel sur l'apparition des symptômes psychiatriques dans le décours de cette agression.

Nous utiliserons ici comme synonymes "trauma", "syndrome de stress post-traumatique" (SSPT) ou "Post Traumatic Stress Disorder" (PTSD).

CAS CLINIQUE

Un jeune homme de 18 ans est référé en consultation de psychiatrie, sur conseil d'une psychologue qui le suit dans le décours d'une agression subie quelques mois plus tôt.

Le patient est l'aîné d'une fratrie de 3, avec un père ouvrier et une mère au foyer. Il était étudiant en 5ème secondaire professionnelle, mais a été contraint d'arrêter ses études à cause des conséquences de l'agression qu'il a subi.

À notre connaissance, le patient n'avait aucun antécédent psychiatrique personnel ni familial, ni de consommation de substances. Au niveau somatique, le patient souffre d'une cataracte congénitale bilatérale de naissance, opérée à droite mais pas à gauche, et d'un nystagmus d'étiologie inconnue.

L'agression qui l'amènera à consulter s'est déroulée en pleine rue, près de chez lui, alors qu'il faisait un tour dans le quartier. Le patient décrit une agression soudaine et brutale, sans cause apparente. Un homme l'aurait interpellé violemment, avant de le frapper et le rouer de coups au sol, avec de nombreux coups au visage, sans réaction des passants. Il est parvenu à rentrer chez lui, et ses parents l'ont emmené aux urgences. Les coups qu'il a reçus auront pour conséquence des contusions, une fracture non déplacée du plancher orbitaire et une déchirure rétinienne traumatique au niveau maculaire à droite, provoquant une perte de vision partielle.

Dans les mois qui suivent, différents traitements médicamenteux et chirurgicaux seront tentés afin de tenter de rétablir sa vue, sans succès. Le patient va alors multiplier les avis ophtalmologiques durant plus d'un an avant d'accepter que la perte de vision est irréversible.

Des suites de cette agression, le patient garde encore aujourd'hui une vision qu'il décrit comme kaléidoscopique et floue, qui l'empêche de se repérer dans son environnement, de voir les détails, de lire. La perte de vision est associée à une photophobie, une fatigue oculaire causant des céphalées, une sécheresse oculaire et des pertes d'équilibre fréquentes.

Du point de vue de la symptomatologie psychiatrique, le patient va présenter dès notre première rencontre les symptômes typiques d'un trouble de stress posttraumatique : des troubles du sommeil, incluant surtout des difficultés d'endormissement et des cauchemars traumatiques, des ruminations, de l'anxiété, ainsi qu'une autodépréciation, un sentiment de culpabilité, et des croyances négatives persistantes. Il vit également dans un état d'hypervigilance permanente, avec des attaques de panique, des difficultés de concentration et une perte d'appétit liée à l'angoisse. Des flashbacks traumatiques sont également fréquents, et le patient se replie fort sur lui-même, dans l'évitement, et avec un sentiment de détachement d'autrui.

Deux mois environ après notre première rencontre, le patient commence à évoquer d'autres symptômes : le soir avant de dormir, il entend des voix, qui lui donnent des ordres. Il parlera progressivement du contenu : cris de son nom, ordres, injonctions suicidaires, menaces de mort. Il identifie cette voix comme étant celle de son agresseur. Ces hallucinations sont très présentes lorsqu'il sort dans la rue, ce qui augmente son sentiment d'insécurité et son isolement.

Petit à petit, l'hypervigilance prend des allures plus paranoïaques, avec une interprétativité et un sentiment de persécution: ce qu'il exprimait comme une peur qu'il lui arrive quelque chose devient la certitude qu'« il va revenir me tuer », il parle d'un complot contre lui, qui expliquerait l'agression et qui s'étend progressivement aux différents intervenants, avec l'impression que les soignants ne sont pas réellement là pour l'aider mais lui mettre des bâtons dans les roues.

Dans un premier temps, le patient refuse tout traitement. Il acceptera après quelques rendez-vous un traitement pour le sommeil par Quétiapine 25 mg, augmenté progressivement à 100 mg. Un traitement à visée antipsychotique par Aripiprazole 10 mg puis 15 mg est instauré par la suite, avec l'attente du patient d'apaiser les voix qu'il entend. Ce n'est qu'au bout de 10 mois de suivi qu'il accepte de mettre en place un traitement antidépresseur, qui avait pourtant été proposé rapidement dans le suivi, par Sertraline 50 mg, augmenté par la suite à 100 mg.

Au cours du suivi, l'état du patient sera fluctuant, entre des moments de motivation, où il envisage de reprendre des études, fait des projets, demande de l'aide à différents intervenants, et d'autres où la paranoïa et le défaitisme reviennent. Les symptômes ont globalement diminué, sans disparaître tout à fait, ce qui lui a permis récemment de reprendre des cours du soir.

La question du handicap, tant visuel que du fait de la pathologie psychiatrique, aura beaucoup d'importance pour le patient, et notamment le fait d'avoir un handicap « qui ne se voit pas », et donc peu reconnu par son entourage. De même, sa fierté et sa réticence à accepter d'être dépendant d'autrui ont limité l'accès à des aides spécialisées.

Ce cas clinique est une occasion d'observer le développement chronologique de la maladie, avec le développement de symptômes traumatiques et secondairement de symptômes psychotiques, chez un patient sans comorbidités de consommation de substances ni d'antécédents psychiatriques familiaux ou personnels.

À travers une revue de la littérature, penchons-nous sur les interactions entre trauma, psychose et déficit visuel, afin d'étudier l'impact que pourrait avoir le déficit visuel sur l'apparition des symptômes psychiatriques dans le décours de cette agression.

REVUE DE LA LITTERATURE

LIENS ENTRE PSYCHOSE ET TRAUMA

A. Symptômes

Les liens entre psychose et trauma sont bien documentés, et semblent être bidirectionnels.

Pour certains auteurs, le PTSD et la psychose constitueraient même un « spectre de réponse à un évènement traumatique » (1).

On peut noter des similitudes au niveau de la symptomatologie entre la psychose et le PTSD, avec des symptômes dits « négatifs » et « positifs » dans les deux cas (**Tableau 1**)

La frontière entre les symptômes est parfois ténue. En effet, il peut être difficile de faire la différence entre des hallucinations et des reviviscences traumatiques, surtout lorsqu'elles sont associées à des moments de dissociation. Les symptômes négatifs tels que l'émoussement affectif ou le retrait social sont également très similaires. La différenciation tient souvent plutôt à l'interprétation qui est faite de ces symptômes par le patient et par le clinicien, selon qu'ils sont plutôt attribués à un évènement interne ou externe, et selon le fait qu'un lien de causalité clair avec un évènement traumatique peut être établi ou non (1).

B. Trauma dans la psychose et symptômes psychotiques dans le PTSD

Dans des populations de patients avec un diagnostic principal de psychose, on note une grande prévalence de PTSD (2), ce qui pose la question de savoir s'il s'agit d'une comorbidité ou s'il y a un lien de cause à effet dans un sens ou dans l'autre.

D'une part, les traumas dans l'enfance sont un facteur de risque de psychose avéré. Les patients psychotiques sont également à plus haut risque d'être confrontés à des traumas du fait de leur maladie (3). Le fait de vivre un épisode psychotique, ainsi que parfois les soins (contrainte, contention, médication forcée), peuvent également être des causes d'un état de stress post-traumatique (on parle alors d'Etat de Stress Post-Traumatique Post-Psychotique, ou PP-PTSD pour Post-Psychotic PTSD) (2).

D'autre part, chez les patients souffrant de PTSD, les hallucinations sont fréquentes lorsqu'on interroge spécifiquement les patients. On parle de 50 % de symptômes dits psychotiques chez les patients souffrant de PTSD (4). 70 % des entendeurs de voix identifient un trauma comme déclencheur des hallucinations auditives (1). Le vécu de ces symptômes serait similaire entre schizophrénie et PTSD, avec cependant un contenu différent : dans le PTSD, on retrouve un délire plus construit et à tonalité paranoïde, sans les éléments mégalomanes ou étranges qui caractérisent la schizophrénie (5).

De plus, des études en EEG ont pu démontrer une hyperactivation sensorielle dans le PTSD, liée à un déficit des processus de filtrage des stimuli, qui cause une hyperactivation frontale similaire à ceux documentés dans la manie et la schizophrénie (6).

TABLEAU 1. Comparaison entre certains symptômes de PTSD et de Schizophrénie

PTSD	Schizophrénie	
Dissociation, déréalisation	Dissociation	
Reviviscences traumatiques	Hallucinations	
Hypervigilance	Hyperactivité, agitation	
Croyances pathologiques, distorsions cognitives	Délires	
Troubles du sommeil	Troubles du sommeil	
Évitement, sentiment de détachement d'autrui	Retrait social, émoussement émotionnel	

Il est également intéressant de noter qu'un traumatisme crânien peut donner des symptômes psychotiques, parfois à distance du trauma crânien. Dans ce cas, les symptômes sont le plus souvent délirants, moins souvent des hallucinations auditives, et rarement des symptômes négatifs. Les traumatismes crâniens sont aussi un facteur de risque de dépression majeure et de PTSD (7).

C. PTSD-SP

La description de l'apparition secondaire de symptômes psychotiques chez des patients souffrant d'un stress post-traumatique a amené certains auteurs à proposer une entité nosologique distincte, l'État de Stress Post-Traumatique avec Psychose Secondaire (PTSD-SP, pour Post-Traumatic Stress Disorder with Secondary Psychosis). Cette pathologie a été décrite pour la première fois en 1995 (2), mais ce n'est qu'à partir de 2003 qu'on retrouve des articles référencés sous ce terme dans la base de recherche Pubmed (**Image 1**).

IMAGE 1.



Fréquence de publications avec comme mot-clé « PTSD-SP » sur Pubmed. Ce terme n'est utilisé que depuis 2003, et n'a fait l'objet que de 9 publications

Les critères diagnostiques proposés sont repris dans le **tableau 2** (8).

De nombreux arguments plaident en faveur d'une entité nosologique distincte de la schizophrénie ou d'un PTSD associé à une dépression à caractéristiques psychotiques. Par rapport à la schizophrénie, les symptômes négatifs sont décrits comme similaires. On ne note en revanche pas de désorganisation psychique, et un contenu du délire différent, essentiellement paranoïde et de persécution, sans éléments « étranges » ni mégalomanes.

Par rapport à un PTSD associé à une dépression avec caractéristiques psychotiques, on note que le délire est non congruent à l'humeur, et une grande partie des patients PTSD-SP (38 %) n'ont pas de comorbidité dépressive (3,9).

On ne retrouve pas de plus grande prévalence de psychose dans les familles de patients souffrant de PTSD-SP (10).

D'autre part, des marqueurs biologiques différencieraient ces différentes pathologies, principalement au niveau de l'activité de la Monoamine Oxydase-B (MAO-B), de la Dopamine Bêta-Hydroxylase (DBH) et du Brainderived Neurotrophic Factor (BDNF), avec certains polymorphismes alléliques codant pour ces protéines qui seraient des facteurs de risque spécifiques de développer un PTSD-SP. Les taux de Cortisol, de Cerebrospinal Fluid (CSF), de Corticotropin-Releasing Factor (CRF), de DBH plaquettaire et de Sérotonine (5-HT) plaquettaire seraient plus élevés dans le PTSD-SP que dans le PTSD sans symptômes psychotiques. On note également chez les patients PSTD-SP des anomalies au niveau de la poursuite oculaire (SPEM), différentes de celles retrouvées dans la schizophrénie (8,10).

L'existence de cette pathologie implique une prise en charge spécifique, basée sur la psychothérapie particulière au trauma et un traitement médicamenteux adapté. L'existence de symptômes psychotiques ne contreindiquerait pas à une thérapie par l'EMDR.

Quelques études suggèrent qu'il y aurait un bénéfice à l'adjonction d'un antipsychotique de seconde génération au traitement « classique » par SSRI, la Quétiapine et la Rispéridone étant les deux seules molécules qui ont fait l'objet d'études à ce sujet (10).

TABLEAU 2. Critères diagnostiques du PTSD-SP, traduit de Braakman et al (2007) (8)

Critères DSM-V de PTSD

Symptômes positifs de psychose (délire et/ou hallucinations)

Ne correspond pas aux critères pour une autre pathologie mentale (dépression avec caractéristiques psychotiques, schizophrénie, bouffée délirante aiguë...)

Les symptômes de PTSD précèdent l'apparition des symptômes psychotiques

Les symptômes psychotiques ne sont pas limités aux épisodes de flashback

Le « reality testing » est préservé, pas de troubles de la pensée, insight préservé

LIENS ENTRE PSYCHOSE ET DÉFICIT VISUEL

Plusieurs études réalisées sur de larges cohortes de patients démontrent que la présence d'un déficit visuel durant l'enfance augmente le risque de développer une psychose à l'adolescence. De façon intrigante, le fait que la vision soit corrigée ne réduit pas le risque de psychose. La corrélation entre déficit et psychose reste valable chez les frères présentant des différences d'acuité visuelle, ce qui limite le risque d'un facteur confondant génétique (11,12).

Une hypothèse qui pourrait expliquer cette constatation est que le déficit visuel limite la reconnaissance des visages, la lecture et la performance dans les activités nécessitant la vue. Ceci pourrait gêner le développement des schémas et de la cognition sociale, et en particulier la conscience de soi et la théorie de l'esprit (c'est-à-dire la capacité à inférer les états mentaux d'autrui ou de soi-même), ce qui pourrait favoriser l'émergence d'une psychose (11,13).

À l'inverse, une cécité de naissance protège contre l'apparition d'une psychose, en particulier les cécités d'origine corticale (modèle de « Protection against schizophrenia » ou PASz) (11, 13,14).

Schématiquement, cela donne une relation en « U inversé » entre le déficit visuel et la psychose, une absence de déficit et un déficit total étant protecteurs, et un déficit partiel étant un facteur de risque.

Dans les populations plus âgées, l'apparition d'un déficit visuel est un facteur de risque de psychose tardive, mais pas la perte d'audition (13).

Une autre théorie nous permet de jeter un autre éclairage sur la problématique. Développée dans le cadre des sciences cognitives, la théorie du cerveau Bayésien donne une explication aux liens entre psychose et vision, ainsi qu'à la théorie de la PASz.

CERVEAU BAYÉSIEN

Cette théorie s'appuie sur la théorie mathématique de l'inférence Bayésienne, et définit nos perceptions comme le résultat d'une analyse prédictive statistique entre les afférences sensorielles et les croyances internes, ou

modèle interne du monde, qui se créent progressivement en étant sans cesse corrigées par les inputs extérieurs (Image 2).

Dans la psychose, il y aurait un déséquilibre dans l'analyse du niveau de précision entre les afférences sensorielles et les croyances internes, menant à des expériences de faux-concepts (délires) et de fausses perceptions (hallucinations), liées à un input sensoriel « bruyant », qui diminue la précision des informations perçues et empêche par conséquent la correction des modèles internes.

La vision nous apporte plus d'éléments sur le monde extérieur que les autres sens, et avec une plus grande précision, notamment au niveau de la disposition spatiale. Les inputs visuels auraient donc préséance dans la formation du modèle interne, donnant la consistance et le contexte pour intégrer les informations venant des autres modalités sensorielles.

Les personnes nées aveugles s'appuient plutôt sur le contexte qu'elles extraient des autres sens pour créer l'image qu'elles ont du monde, élaborant un modèle interne très stable qui les protège contre les fausses inférences, liées à un input sensoriel « bruyant ».

Chezles personnes avec déficit visuel acquis, les prédictions internes ont davantage de poids, car ces personnes ne peuvent plus se baser sur la vue pour « calibrer » leurs perceptions et donnent donc plus de poids à l'interne. De ce fait, elles sont plus à risque de développer des symptômes psychotiques (14).

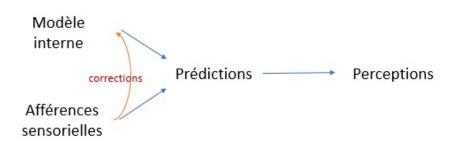
DÉFICIT VISUEL ET TRAUMA

Le fait d'être atteint d'un déficit visuel modifie le vécu des patients face à un évènement potentiellement traumatisant et modifie également l'expression de la symptomatologie en cas de PTSD.

Les personnes déficientes visuelles sont de manière générale plus à risque de vivre certains traumatismes à cause de leur handicap (notamment des chutes, abus ou agressions). Néanmoins, la prévalence du PTSD ne serait pas plus élevée que dans la population générale (15).

IMAGE 2.

Cerveau Bayésien



Vision schématique simplifiée de la formation des perceptions sensorielles selon la théorie du cerveau Bayésien

Le fait d'avoir un déficit visuel modifie également le vécu de l'évènement traumatique, avec une plus grande soudaineté due à la difficulté à percevoir l'arrivée du danger, une difficulté à extraire les informations de l'environnement et donc à se représenter la scène traumatique, ce qui renforce le vécu traumatisant, et une plus grande difficulté à se mettre à l'abri, par exemple en cas d'agression ou de catastrophe naturelle. La difficulté à se représenter la scène limite également la capacité à élaborer le traumatisme, et donc les capacités d'ajustement (15).

Dans le post-trauma, la présence d'une cécité tend à limiter l'accès aux soins, le support social et la capacité des patients à demander de l'aide. Ceci risque d'augmenter l'isolement, la dépendance et le sentiment de vulnérabilité des individus, renforçant ainsi le risque de développer des symptômes post-traumatiques (16).

Au niveau de la symptomatologie traumatique en tant que telle, les symptômes sont différents. Les reviviscences et flashback s'expriment préférentiellement dans d'autres modalités sensorielles (auditives, tactiles, olfactives). L'évitement est plus important, avec un fort niveau de méfiance envers les autres (lié également à l'incapacité à lire les expressions faciales et donc les intentions d'autrui). L'hypervigilance est également plus importante, en lien avec la crainte de ne pas arriver à identifier une menace à temps par manque d'éléments visuels (15-17). Facteur aggravant, l'hypervigilance auditive mise en place pour compenser le manque de vision provoque par saturation une perte de la capacité à extraire les informations auditives utiles de l'environnement, ce qui augmente le handicap, diminue la mobilité et la capacité à s'orienter, et empêche également l'individu de se concentrer. Tout cela augmente l'évitement, renforce à nouveau l'isolement social, et augmente le risque de re-traumatisation.

Pour certains auteurs, la perte de vision devrait être incluse dans les évènements pouvant causer un PTSD, même en absence de menace directe pour la vie ou l'intégrité physique du sujet (16).

L'accès aux soins psychiatriques ou psychologiques est également plus difficile pour ces patients, les structures de soins en santé mentale n'étant pas toujours adaptées à l'accueil de personnes en situation de handicap.

DISCUSSION

Comme nous avons pu le voir, les liens entre la psychose, le trauma et le déficit visuel sont bien décrits et multidirectionnels.

Chez le patient décrit dans le cas clinique, l'apparition du déficit visuel a donné un vécu traumatique différent, qui a probablement favorisé l'apparition des symptômes traumatiques et psychotiques. La perte de vision en elle-même est pour ce patient un rappel quotidien du traumatisme, et a sans doute favorisé l'apparition et le maintien du PTSD. Les symptômes post-traumatiques

d'hypervigilance et le débordement sensoriel qu'ils induisent, ainsi que l'évitement et le retrait social causés par la maladie, ont à la fois été renforcés par le déficit visuel, et ont limité la capacité du patient à compenser son handicap.

La cécité va donc augmenter le risque de développer certains symptômes, et modifier l'expression de la symptomatologie, ce qui peut renforcer la confusion entre symptômes psychotiques et symptômes du PTSD.

La perte de vision a également pour effet d'augmenter le risque de psychose, et limite la capacité du patient à intégrer les intrusions traumatiques et à les attribuer à un vécu interne, plutôt qu'externe. Ceci le pousse à les vivre sous forme hallucinatoire. Associés à l'hypervigilance et au débordement sensoriel, ces symptômes ont mené à la création d'idées délirantes à tonalité paranoïaque. Ces délires peuvent également être vus comme une manière de se réattribuer la scène traumatique et de donner un sens à ce qui lui est arrivé.

À leur tour, ces hallucinations et délires renforcent le vécu de victimisation, augmentent l'anxiété et la détresse du patient, ce qui limite sa capacité à faire face, et aggravent le vécu de handicap.

En clinique, il est important de rechercher les symptômes traumatiques chez les patients présentant des symptômes psychotiques, et à l'inverse de rechercher les symptômes et vécus psychotiques chez les patients traumatisés, tant ces symptômes et pathologies semblent se renforcer mutuellement et générer des mécanismes qui s'autoentretiennent selon des boucles de feedback ou rétroaction complexes.

Contrairement à la nosologie classique qui scinde le PTSD et les psychoses, certains tableaux cliniques peuvent être mieux expliqués par un PTSD-SP, c'est-à-dire par la présence de symptômes psychotiques hors du champ de la psychose, à la manière des dépressions majeures avec caractéristiques psychotiques. Ceci a une incidence sur les traitements qui devront être proposés, centrés en priorité sur le trauma, et pas uniquement sur la réduction des symptômes psychotiques, pourtant plus bruyants.

Il sera également important pour le clinicien d'être alerté sur le fait que les personnes en situation de handicap peuvent exprimer des symptômes psychiatriques de manière différente, à plus forte raison quand le handicap touche aux modalités sensorielles et donc à la perception du monde qui les entoure. Ces patients peuvent également avoir plus de difficultés à accéder aux soins, et il est donc important de pouvoir leur proposer un setting de consultations adéquat, adapté à leur handicap.

CONCLUSION

Au regard des interactions multidirectionnelles entre le trauma, la psychose et le déficit visuel, ce cas clinique permet de poser l'hypothèse que l'apparition des symptômes traumatiques et psychotiques chez ce patient a été favorisée par le déficit visuel, et l'on peut noter des boucles de rétroaction positives entre les différents symptômes et pathologies.

Le handicap vécu par le patient est médié à la fois par le handicap physique de la perte de vision, ainsi que par le handicap lié à la pathologie psychiatrique, qui se renforcent mutuellement.

Il est intéressant de noter que dans les recherches sur le post-trauma chez des patients malvoyants ou aveugles, les recherches et articles sont rédigés essentiellement par des ophtalmologues. Nous espérons que les psychiatres pourront également se saisir de la question, d'autant que l'expression symptomatique particulière à ces populations pose la question d'un diagnostic différentiel précis afin que le traitement soit adapté au patient. Étant donné le vieillissement de la population et l'augmentation des cécités liées à l'âge, les praticiens devront être attentifs au fait que l'expression de symptômes d'allure psychotique ne signe pas nécessairement une pathologie dans le spectre de la schizophrénie.

RECOMMANDATIONS PRATIOUES

Il est important de rechercher les symptômes traumatiques chez les patients présentant des symptômes psychotiques, et à l'inverse de rechercher les symptômes et vécus psychotiques chez les patients traumatisés.

Le clinicien doit être alerté sur le fait que chez un patient porteur d'un handicap touchant aux modalités sensorielles, les symptômes peuvent s'exprimer de manière différente.

Des symptômes psychotiques peuvent être présents hors des pathologies du spectre de la schizophrénie, comme dans le PTSD-SP. Ceci a une incidence sur les traitements qui devront être proposés, centrés en priorité sur le trauma, et pas uniquement sur la réduction des symptômes psychotiques.

Il est important de promouvoir l'accès aux soins des patients en situation de handicap, en proposant un setting de consultations adapté.

RÉFÉRENCES

- Morrison AP, Frame L, Larkin W. Relationships between trauma and psychosis: A review and integration. Br J Clin Psychol. 2003;42(4):331–53. DOI: 10.1348/014466503322528892
- Seedat S, Stein MB, Oosthuizen PP, Emsley RA, Stein DJ. Linking Posttraumatic Stress Disorder and Psychosis: A Look at Epidemiology, Phenomenology, and Treatment. J Nerv Ment Dis. 2003;191(10):675–81.DOI: 10.1097/01. nmd.0000092177.97317.26
- Auxéméry Y, Fidelle G. Psychose et traumatisme psychique. Pour une articulation théorique des symptômes psychotraumatiques et psychotiques chroniques. L'Encéphale. 2011;50013700610002721. DOI: 10.1016/j.encep.2010.12.001
- Schutte MJL, Linszen MMJ, Marschall TM, et al. Hallucinations and other psychotic experiences across diagnoses: A comparison of phenomenological features. Psychiatry Res. 2020;292:113314. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113314
- Jessop M, Scott J, Nurcombe B. Hallucinations in Adolescent Inpatients with Post-Traumatic Stress Disorder and Schizophrenia: Similarities and Differences. Australas Psych. 2008;16(4):268–72. DOI: 10.1080/10398560801982580
- Clancy K, Ding M, Bernat E, Schmidt NB, Li W. Restless 'rest': intrinsic sensory hyperactivity and disinhibition in post-traumatic stress disorder. Brain. 2017;140(7):2041–50. DOI: 10.1093/brain/ awx116
- McAllister TW, Ferrell RB. Evaluation and treatment of psychosis after traumatic brain injury. NeuroRehabilitation. 2002;17(4):357–68.DOI: 10.3233/NRE-2002-17409
- Braakman MH, Kortmann FAM, van den Brink W, Verkes RJ. Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features: neurobiological findings. In: Progress in Brain Res. Elsevier; 2007 vol. 167 p. 299–302. DOI: 10.1016/S0079-6123(07)67027-7
- Braakman MH, Kortmann FAM, van den Brink W. Validity of 'posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features': a review of the evidence. Acta Psychiatr Scand. 2009;119(1):15– 24. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01252.x

- Compean E, Hamner M. Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019;88:265–75. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.001
- Hayes JF, Picot S, Osborn DPJ, Lewis G, Dalman C, Lundin A. Visual Acuity in Late Adolescence and Future Psychosis Risk in a Cohort of 1 Million Men. Schizophr Bull. 2019;45(3):571–8. DOI: 10.1093/schbul/sby084
- Shoham N, Hayes JF, Cooper C, Theodorsson M, Lewis G. Association Between Childhood Visual Acuity and Late Adolescent Psychotic Experiences: A Prospective Birth Cohort Study. Schizophr Bull. 2022;48(2):325–34. DOI: 10.1093/schbul/sbab121
- Shoham N, Lewis G, Hayes J, et al. Psychotic symptoms and sensory impairment: Findings from the 2014 adult psychiatric morbidity survey. Schizophr Res. 2020;215:357–64. DOI: 10.1016/j. schres.2019.08.028
- Pollak TA, Corlett PR. Blindness, Psychosis, and the Visual Construction of the World. Schizophr Bull. 2020;46(6):1418–25. DOI: 10.1093/schbul/sbz098
- van der Ham AJ, van der Aa HP, Brunes A, et al. The development of posttraumatic stress disorder in individuals with visual impairment: a systematic search and review. Ophthalmic Physiol Opt. 2021;41(2):331–41. DOI: 10.1111/opo.12784
- van der Ham AJ, van der Aa HPA, Verstraten P, van Rens GHMB, van Nispen RMA. Experiences with traumatic events, consequences and care among people with visual impairment and post-traumatic stress disorder: a qualitative study from The Netherlands. BMJ Open. 2021;11(2):e041469. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041469
- Brunes A, Hansen MB, Heir T. Post-traumatic stress reactions among individuals with visual impairments: a systematic review. Disabil Rehabil. 2019;41(18):2111–8. DOI: 10.1080/09638288.2018.1459884

AFFILIATIONS

- 1. Psychiatrie Adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
- 2. Service de psychiatrie adulte, Clinique Saint-Jean, B-1000 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR. VALENTIN COUTANT
Cliniques universitaires Saint-Luc
Psychiatrie adulte
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
dr.v.coutant@gmail.com

L'immigration médico-scientifique aux États-Unis durant le XX^e siècle*

Jean-Louis Michaux¹, Émilie. Michaux²

Medico-scientific immigration to the United States during the 20th century

The collection of authors at the origin of classic disease description in the medical dictionary compiled the biography of American authors whose origins proved to be multiple: emigrants, descendants of immigrants, or native Americans. These emigrants and descendants of immigrants were mainly of European origin and of Jewish faith; their immigration, a consequence of anti-Semitism in Europe, significantly favored the medico-scientific development in the United States.

KEY WORDS

Medico-scientific immigration, Jewish faith, anti-Semitism; scientific elite, Nobel prize

Le dictionnaire de l'Académie nationale de médecine en ligne rassemble en permanence l'ensemble du vocabulaire médical dont il doit suivre l'enrichissement lié à l'extraordinaire évolution de la médecine et de ses moyens d'expression au cours des dernières décennies et en ce début du XXI^e siècle.

Dans le dictionnaire médical 64.294 termes médicaux sont définis; pour certains d'entre eux est adjointe une courte biographie des auteurs associés à la description originale de l'affection. Le dictionnaire énumère près de huit mille noms d'auteurs de toutes nationalités. En consultant le dictionnaire médical à des fins professionnelles et de recherche, je me suis rendu compte que l'information sur les auteurs était souvent incomplète et inexacte. En tant que membre du comité du dictionnaire médical de l'Académie de nationale de médecine, j'ai corrigé et adapté les biographies des auteurs et cela depuis plus de dix années. En colligeant ces biographies je me suis rendu compte de la diversité d'origine des auteurs américains et en ai sélectionné mil cinq cents citoyens américains dont les travaux scientifiques furent publiés au XX^e siècle.

Une biographie détaillée a été établie qui comporte leur lieu et date de naissance, leur diplôme scientifique, leur type d'activités professionnelles et académiques, leurs titres honorifiques et, en particulier, l'élection à un prix Nobel, la date de leur immigration aux États-Unis, leur appartenance à la confession juive.

Devant la diversité d'origine de ces auteurs américains nous les avons divisés en trois groupes : les Emigrés, les Descendants d'immigrés et les Américains de souche. Cette étude a cherché à connaître et à préciser l'origine et la période d'immigration.

Le recueil des auteurs à l'origine de la description de maladies du dictionnaire médical a colligé la biographie d'auteurs américains dont l'origine s'est révélée multiple : Émigrés, Descendants d'immigrés ou Américains de souche. Ces Émigrés et Descendants d'immigrés étaient majoritairement européens et la plupart de confession juive ; leur immigration, conséquence de l'antisémitisme, a favorisé le développement médico-scientifique des États-Unis.

^{1.} Membre de l'Académie nationale de médecine (France)

^{2.} Doctorante à la faculté de droit et criminologie de la KULeuven

^{*}L'immigration médico-scientifique aux États-Unis durant le XXe siècle. Bulletin de l'Académie nationale de médecine 2022 juin; 206(6): 753-750

Synthétisons les principales caractéristiques de ces différents groupes :

1. Les Émigrés, essentiellement masculins (93%), sont arrivés aux États-Unis dans une période prépondérante entre 1930 et 1960, venant majoritairement d'Europe (81%); ils avaient une moyenne d'âge de 32 ans et la plupart avaient déjà obtenu un diplôme universitaire. La majorité des Émigrés, (71.4%) ont embrassé une carrière académique dans une université américaine. Soixante et un Émigrés (18%) sont détenteurs d'un titre académique honorifique dont 39 ont été honorés d'un prix Nobel. Près d'un tiers (31.1%) de ces Émigrés étaient de confession ou de descendance juive.

Citons les noms de personnalités connues : Jacob Churg, anatomopathologiste américain d'origine juive biélorusse et Lotte Strauss, anatomopathologiste américaine d'origine juive allemande qui ont décrit la granulomatose allergique, maladie qui a pris leur nom; Paul Kimmestiel, anatomopathologique américain d'origine allemande, associé à Wilson pour leur description d'une glomérulopathie rénale ; Karl Landsteiner, biologiste américain d'origine juive autrichienne, prix Nobel de médecine pour la découverte des groupes sanguins ; Georgy Shwartzman, immunologiste américain d'origine juive russe qui quitte, jeune adulte, Odessa pour la Belgique en vue d'effectuer ses études de médecine à Bruxelles, poursuit sa formation scientifique à Londres et s'expatrie aux États-Unis (connu pour la réaction de Shwartzman).

2. **Les Descendants d'immigrés** sont en grande majorité (96%) de sexe masculin. L'immigration de leurs parents se situe principalement à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle. Leur région d'origine est presqu'exclusivement européenne. Deux tiers des Descendants d'immigrés sont nés aux États-Unis. Les trois quarts de Descendants ont embrassé une carrière académique, la plupart comme *full professor*. Soixante-quatre de ces Descendants (36%) sont détenteurs d'un titre académique honorifique et dix-sept pour cent ont reçu le prix Nobel. Plus de la moitié de ces Descendants (56.4%) sont de confession ou d'ascendance juive.

Décrivons quelques personnages célèbres: Ernest Beutler, biochimiste américain d'origine juive allemande arrivé aux États-Unis avec sa famille à l'âge de sept ans, connu pour ses études originales sur les déficits enzymatiques érythrocytaires, (il fut aussi membre du jury de thèse doctorale d'un collaborateur hématologue); William Dameshek (Ze'ev à la naissance), hématologiste américain d'origine russe de confession juive à qui on doit le concept

de « syndrome myéloprolifératif », Joseph Edward Murray, chirurgien américain né d'émigrés, père irlandais, mère italienne, prix Nobel de médecine pour la transplantation rénale ; Albert Bruce Sabin (né Abram Saperstein), microbiologiste américain d'origine juive polonaise, célèbre pour la découverte du vaccin antipoliomyélitique oral, détenteur de la *National Medal of Science*.

3. Les Américains de souche comprend tous les sujets de nationalité américaine vivant aux États-Unis depuis au moins deux générations; ici aussi, ils sont majoritairement (95%) de sexe masculin. Leur date de naissance s'étale de 1840 à 1968. Les trois quarts ont suivi une carrière académique. Cent septante (18.5%) sont titulaires d'un grade scientifique honorifique parmi lesquels septante sont honorés d'un prix Nobel. Quatre-vingt-cinq (soit 8.8%) sont de confession ou d'ascendance juive.

Quelques noms célèbres : Gerald Maurice Edelman, biologiste américain de confession juive, prix Nobel de médecine pour la description structurelle des immunoglobulines ; Howard Robert Howitz, biologiste américain de confession juive, prix Nobel de médecine pour ses travaux sur l'apoptose ; Henry Lewis Jaffe, anatomopathologiste américain de confession juive, « *a pioneering authority on bones diseases* » ; Henry Koplik, pédiatre américain de confession juive dont le nom est lié à la rougeole ; George Hoyt Wipple, anatomopathologiste américain, doublement célèbre pour l'utilisation thérapeutique de foie dans l'anémie pernicieuse et pour la description d'une nouvelle pathologie intestinale.

Des conclusions originales et intéressantes sont ressorties de cette étude. Tout d'abord nous avons observé que les scientifiques médicaux sont arrivés aux États-Unis au cours de deux vagues migratoires : une première à la fin du XIXe siècle et au début du XXe siècle ; une deuxième durant les années qui entourent la Seconde Guerre mondiale principalement d'Europe de l'Ouest. L'immigration lors de la première vague migratoire est constituée principalement de Juifs poursuivis par les pogroms menés par l'Empire russe et certains pays de l'Est (Ukraine, Biélorusse, Lituanie, Galicie, Pologne) entre 1880 et 1920. L'immigration en provenance d'Europe de l'Ouest (Allemagne, Autriche, Tchécoslovaguie) qui s'est concentrée dans les années de la décennie 1930, a été fomentée par l'antisémitisme soulevé par le nazisme. C'est au cours de cette même période que le fascisme a poursuivi les Juifs en Italie. Concernant la date de migration, nos résultats peuvent différer légèrement des conclusions d'autres chercheurs.

En effet, l'immigration des migrants s'est souvent déroulée en plusieurs étapes et s'est poursuivie durant plusieurs années ou décennies. Après avoir quitté leur pays de naissance, ils ont souvent fait une ou plusieurs escales avant d'arriver aux États-Unis, que ce soit par l'hébergement dans certaines démocraties européennes, la France, la Grande Bretagne, soit par des pays lointains d'Afrique du Sud ou d'Amérique du Sud, soit du Canada. Ce périple dure souvent plusieurs années. Ainsi la date d'arrivée aux États-Unis ne correspond pas à la date de départ de leur pays.

En outre, la recherche actuelle confirme que les États-Unis ont grandement bénéficié économiquement de cette migration. L'exode juif vers l'Occident a contribué à la recherche médicale aux États-Unis. Notre étude a démontré que, en particulier, le groupe de scientifiques médicaux dont les parents ont émigré aux États-Unis au cours des grandes vagues migratoires de la fin du XIX^e et du début du XX^e siècle (principalement composées de Juifs) atteint un degré d'excellence médico-scientifique supérieure à celui des Américains de souche. Celle-ci fut fructueuse et reconnue par l'obtention de responsabilité élevée dans des institutions de grande renommée, par la gratification de plusieurs titres honorifiques et surtout par l'attribution de nombreux prix Nobel. Un chiffre marque les esprits: plus d'un Juif sur cinq repris dans cette étude – soit 21 % – est honoré par l'obtention d'un prix Nobel et ils sont majoritairement d'origine européenne.

Notre étude permet de conclure que l'antisémitisme exacerbé par le pogrom, le nazisme et le fascisme a entraîné l'immigration des Juifs européens et promu le développement scientifique des États-Unis durant le XX^e siècle.

Les Webinaires du Louvain Médical

Mercredi 05/10/2022 de 19h à 20h



Exposé

RECONNAÎTRE, COMPRENDRE ET TRAITER L'ANGIO-OEDÈME EN SALLE D'URGENCE EN 2022

L'angio-œdème : pourquoi et comment ?

Professeur Cédric Hermans

La prise en charge en salle d'urgence

Docteur Rosen Cren

Le point de vue de l'allergologue

Docteur Françoise Pirson

L'angio-edème héréditaire : traitements d'aujourd'hui et de demain

Professeur Cédric Hermans

Accréditation demandée

Renseignements

Mme Isabelle ISTASSE – isabelle.istasse@uclouvain.be



En collaboration avec





Les dissections spontanées des artères coronaires (SCAD) : rapport de cas et revue de la littérature

Merveil Ndongala¹, Christophe Laruelle²

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD): a case report and literature review

Myocardial infarction results from obstruction of the coronary arteries, which is most often secondary to the progression of atherosclerotic disease with rupture of the atheromatous plaques formed. In some cases, myocardial infarction is not secondary to the progression of atherosclerotic disease, but it is rather due to coronary artery stenosis following dissection of the artery wall and this, in a population without significant cardiovascular risk factors.

This article illustrates, based on three cases managed in our institution, the presentation and current state of knowledge pertaining to an atypical cause of myocardial infarction, namely the spontaneous coronary artery dissection (SCAD)

KEY WORDS

Spontaneous coronary artery dissection, myocardial infarction, clinical case

What is already known about the topic?

Spontaneous coronary artery dissection is an underdiagnosed cause of myocardial infarction affecting mainly a young and female population with low cardiovascular risk factors.

What does this article bring up for us?

This article summarizes the current knowledge concerning spontaneous coronary artery dissection and aims to raise awareness of this little-known condition.

L'infarctus du myocarde est consécutif à une sténose/obstruction des artères coronaires, le plus souvent secondaire à l'évolution d'une maladie arthérosclereuse avec ruptures/érosions des plaques d'athéromes formées. Dans certains cas, l'infarctus du myocarde est secondaire non pas à l'évolution d'une maladie athéroscléreuse mais à la sténose des artères coronaires suite à la dissection de la paroi de celles-ci survenant dans une population sans important facteur de risque cardiovasculaire.

Cet article illustre, à partir de trois cas pris en charge dans notre institution, la présentation et l'état actuel de nos connaissances d'une cause atypique d'infarctus du myocarde, la dissection spontanée des artères coronaires (*Spontaneous Coronary Artery Dissection*, SCAD).

Que savons-nous à ce propos?

La dissection spontanée des artères coronaires est une cause sous diagnostiquée d'infarctus du myocarde touchant principalement une population jeune et féminine avec de faibles facteur de risque cardiovasculaires.

Que nous apporte cet article?

Cet article résume les connaissances actuelles à propos de la dissection spontanée des artères coronaires et a pour but de sensibiliser le corps médical à cette pathologie méconnue.

ABRÉVIATIONS

MINOCA: Myocardial infacrtion with nonobstructive coronary arteries SCAD: Spontaneous coronary artery dissection FFR: Fractional flow reserve AHA: American Heart association ESC: European society of cardiology DES: Drug elucting stent IVA: artère interventriculaire antérieure

INTRODUCTION

Le syndrome coronarien aigu est une cause fréquente de douleur thoracique aigue pour leguel un diagnostic urgent doit être obtenu sur base de la définition universelle de l'infarctus du myocarde à savoir : une biologie sanguine objectivant une cinétique des biomarqueurs cardiaque (CPK-MB, Troponines) avec au moins une valeur au-dessus de la limite supérieure de référence, dans un contexte clinique évocateur (angor), avec ou non des modifications électrocardiographiques (1). Cinq types d'infarctus du myocarde sont décrits : le type I causé par une érosion / rupture de plaque d'athérome, le type II causé par un facteur extrinsèque induisant un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène (infarctus secondaire à une anémie, une tachyarythmie, un spasme coronarien, une hypotension, un MINOCA), le type III correspondant à un décès en l'absence des valeurs des biomarqueurs cardiaques, le type IV survenant dans le décours d'une angioplastie ou une thrombose de stent et le type V survenant dans le décours d'un pontage coronaire (2).

Dans certains cas, l'infarctus du myocarde survient en l'absence de lésions athéromateuse significatives (sténoses > 50% / FFR< 0.80) au niveau du réseau coronarien rentrant dans le cadre d'une entité regroupant plusieurs affections, appelée MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-obstructed Coronary arteries*) (3) dont les plus communs sont le spasme des artères coronaires, l'embolie coronaire, la dissection des artères coronaires et le syndrome de Tako-tsubo.

Cet article illustre, à partir de trois cas pris en charge dans notre institution, la présentation et l'état actuel de nos connaissances d'une cause atypique d'infarctus du myocarde rentrant dans le spectre des MINOCA, la dissection spontanée des artères coronaires (*Spontaneous Coronary Artery Dissection*, SCAD).

CAS CLINIQUES

CAS A

Patiente de 42 ans sédentaire, BMI à 17,8 Kg/m2, avec pour antécédent un tabagisme actif, une hyperthyroïdie frustre non traitée diagnostiquée récemment suite à une perte de 10 kg en 2 mois, sans médication chronique active.

Suite à des douleurs épigastriques associées à des nausées et vomissements, elle avait consulté son médecin traitant, qui avait conclu à une gastrite aigüe et initié un traitement symptomatique. Malgré l'inhibiteur de pompe à proton, l'anti acide et l'antiémétique prescrits, la symptomatologie persistait avec apparition de sudations abondantes la nuit suivant l'apparition des symptômes.

Huit heures après le début de ceux-ci, la patiente s'est présentée aux urgences de l'hôpital de première ligne de sa région où hormis une tachycardie, elle présentait des paramètres cliniques conservés.

L'électrocardiogramme objectivait une tachycardie sinusale avec des ondes Q séquellaires sur les territoires inférieurs et latéraux (II, III, AVF, V5 et V6) sans autre anomalie.

Les analyses sanguines révélaient une élévation des biomarqueurs cardiaques à des valeurs supérieures à sept fois la norme supérieure, ainsi qu'une hyperthyroïdie. Le reste des analyses sanguines était sans particularité.

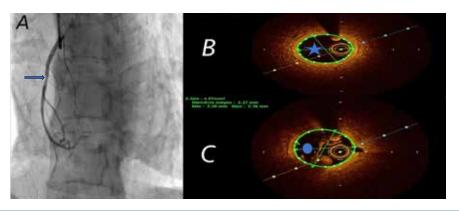
La patiente a été transférée dans notre centre (B2) où une coronarographie à 24h du début des symptômes a objectivé une sténose de la coronaire droite moyenne non significative (40%) avec un *Fractional flow reserve* (FFR) à 0,9.

La réalisation d'une tomographie en cohérence optique (OCT) a mis en évidence la présence d'un hématome de paroi au niveau de la média de la coronaire droite suggérant une dissection (SCAD).

Le pic de CPK atteint était de 1107 mU/ml (nl < 165 mU/ml) et le pic de troponine à 2086 ng/L (nl<14 ng/L).

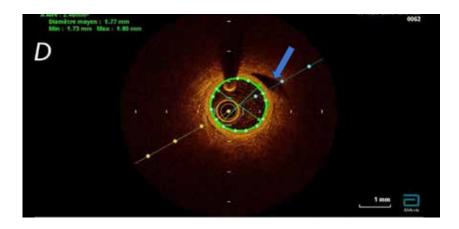
L'évolution a été favorable sous traitement conservateur à savoir aspirine 80mg par jour, clopidogrel 75 mg, bisoprolol 1,25mg et atorvastatine 40 mg. Un angioscanner de dépistage d'atteinte des autres artères périphériques type dysplasie fibromusculaire a été réalisé durant le suivi ambulatoire et est revenu négatif.

FIGURE 1.



Coronarographie et images de tomographie en cohérence optique (OCT) de la coronaire droite de la patiente : A. sténose de la coronaire droite moyenne à hauteur de la flèche bleue B. image de section normale de la coronaire droite en OCT avec la lumière au centre (étoile), la media et l'adventice visibles en couches superposées et continues C. image d'OCT avec artefact mimant un hématome (cercle plein).

FIGURE 2.



OCT avec image d'hématome pariétal (flèche bleue): interruption de la continuité des couches circonférentielles au niveau de l'adventice.

CAS B

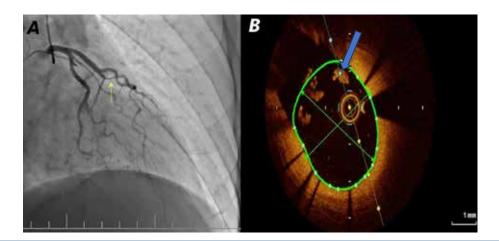
Patient de 47 ans ouvrier dans le bâtiment, BMI à 24,8 Kg/M2, tabagique (30 années-paquets), avec pour antécédent une hypertension artérielle traitée par amlodipine 10 mg, une hypercholestérolémie non traitée, un rein unique congénital sans antécédent familial de maladie cardiovasculaire. Le patient a été transféré de l'hôpital de première ligne de sa région vers notre centre B2 suite à des précordialgies associées à un sus décalage dans les dérivations V2 à V4 (1,5mm) avec des ondes T négatives de V1 à V6 et AVL évocateur un infarctus de type STEMI antérieur, sans trouble de conduction, ni arythmie.

La veille de son admission, le patient avait présenté des précordialgies à l'effort d'apparition brutale pendant 30 minutes, avec récidive des douleurs thoraciques irradiant au membre supérieur gauche le jour de son transfert.

La coronarographie a mis en évidence une atteinte mono-tronculaire de l'IVA moyenne secondaire à une sténose significative (70%) avec thrombus visualisé sans athéromatose au niveau des artères coronaires. En l'absence de trouble hémodynamique, une prise en charge conservatrice a été adoptée avec instauration d'eptifibatide transitoirement (anti Gllb Illa), bisoprolol 1,25 mg, lisinopril 20 mg, atorvastatine 20 mg. La biologie sanguine objectivait une hypercholestérolémie (cholesterol total 238 mg/dl, cholesterol LDL 150 mg/dl), un pic de CPK à 1043 mU/ml (nl < 165mU/ml) et un pic de troponine à 959 ng/L (nl < 14ng/L).

Le contrôle coronarographique à 72h avec OCT montrait la persistance du thrombus sténosant en volute sans plaque athéromateuse associée à un flux TIMI 3, ayant motivé une angioplastie avec implantation d'un stent pharmacoactif (DES). En fin d'hospitalisation, le patient a quitté notre institution avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche à 60% associée à une hypokinésie antérieure, une double antiagrégation (aspirine 80 mg, ticagrelor 180 mg), du lisinopril 20 mg, du bisoprolol 1,25 mg, de l'atorvastatine 20 mg, une substitution nicotinique pour sevrage tabagique ainsi que des séances de revalidation cardiaque. Aucune atteinte d'autres artères périphériques à l'angioscanner allant des vaisseaux cérébraux aux artères iliaques durant le suivi.

FIGURE 3.



A. Image de coronarographie avec sténose de l'interventriculaire antérieure (flèche jaune) et B image d'OCT post mise en place de stent avec thrombus frais intraluminal (flèche bleue).

CASC

Patiente de 60 ans, BMI à 23.2 kg/m2, avec comme antécédents une hypertension artérielle traitée par lecarnidipine 20 mg, un asthme traité par montelukast 5 mg, un tabagisme actif (40 années-paquets), un traitement hormonal substitutif à base de progestatif, sans antécédent familial, admise en urgence pour épisode de douleur thoracique constrictive, irradiant au membre supérieur gauche. Un diagnostic de NSTEMI a été posé sur base d'une élévation des troponines à 332 ng/L soit 24 fois la norme supérieure (nl <14 ng/L) sans autre anomalie à la biologie sanguine et à l'ECG. Une coronarographie réalisée à 24h du début des symptômes mettait en évidence un thrombus de l'IVA distal avec un flux coronaire conservé (TIMI 3) sans athéromatose des autres artères coronaires. Un traitement conservateur a été initié: eptifibatide

(transitoirement), aspirine 80 mg, clopidogrel 75 mg, enoxaparine 100 mg, bisoprolol 5 mg. À 48h du début des symptômes, on notait l'apparition d'un sus décalage ST transitoire (3 minutes) dans les territoires inférieurs (D2, D3, AVF) compliqué d'une tachycardie ventriculaire soutenue, sans altération hémodynamique, traitée initialement par xylocaine relayée par l'amiodarone. Pic de troponine à 1333 ng/L (nl <14ng/L)

À 8 jours du début de son admission, la patiente a pu retourner à son domicile avec le traitement mentionné plus haut, auquel a été ajouté de l'amiodarone 200mg. Son traitement hormonal substitutif a été suspendu. La fonction cardiaque était satisfaisante (FEVG 60%). À 10 jours de son retour au domicile, en consultation de cardiologie, l'évolution était favorable avec une patiente asymptomatique motivant l'arrêt des injections d'Enoxaparine.

FIGURE 4. Image de dissection de type 1 avec visualisation de la fausse lumière par le produit de contraste



ÉPIDÉMIOLOGIE

Les MINOCA, en particulier le SCAD sont des causes sous diagnostiquées d'infarctus du myocarde, survenant préférentiellement chez des jeunes femmes avec peu de facteur de risque cardiovasculaire traditionnels (4-15), bien que de rares séries de cas rapportent parfois une prédominance de femme post ménopausées (6).

Plus de 90% des SCAD surviennent chez des femmes (4-8) et 15 à 35% des syndromes coronariens aigus survenant chez des femmes de moins de 50 ans sont dus à un SCAD (4-10).

La fréquence d'une présentation initiale sous forme de STEMI ou NSTEMI varie d'une série à l'autre (6,10-12), avec une prédilection pour une atteinte de l'artère interventriculaire antérieure lors des événements (40%-59%) (6,9,11-14).

L'incidence exacte n'est pas connue mais estimée entre 0,1 et 4% (7,9,11,12,15) des angiographies coronaires réalisées pour un syndrome coronarien aigu.

À noter qu'un infarctus du myocarde survenant chez une femme enceinte ou en *peri-partum* est le plus souvent dû à un SCAD (27-50%). Toutefois au vu des données récentes,

seuls 8 à 10% des SCAD surviennent lors du *peri-partum* contrairement à ce qui avait été décrit dans le passé (4,5,7-9).

PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE (4,7,8,9,15)

À la différence d'une lésion athéromateuse aboutissant à la sténose d'une artère coronaire, l'événement princeps dans le SCAD est une dissection, probablement due à une anomalie du tissu conjonctif de la media et/ou de l'endothélium des artères coronaires. Le mécanisme physiopathologique exact à l'origine de la dissection demeure inconnu.

Deux hypothèses sont actuellement évoquées :

- 1/ une lésion initiale de l'endothélium par un mécanisme de cisaillement, permettant une communication entre la lumière et la paroi musculaire de l'artère, avec pour conséquence la formation, d'un hématome dans la paroi disséquant le plan musculaire;
- 2/ un hématome spontané des *vasa vasorum*, avec formation d'un hématome dans la media des artères coronaires, entrainant une sténose de la lumière artérielle sans lésion endothéliale.

Facteur de risque et conditions associées (non exhaustif)

- Sexe féminin (90%) (4-15).
- Grossesse et post partum: 8-18% des SCAD sont associés à la grossesse (gestation et peri-partum) (9,13,14).

Présentation plus critique que les SCAD hors grossesse : atteintes coronaires multiples, choc cardiogénique, sus décalage ST, arrêt cardiaque, décès maternel, altération sévère de la fonction ventriculaire gauche dans la plupart des cas (4,6).

- Dysplasie fibromusculaire = FMD (31-86% des cas) (6,8,9,13,14): maladie de la paroi artérielle non athérosclérotique, non inflammatoire avec pour conséquence des sténoses, des dissections, des anévrismes, des tortuosités pouvant atteindre tous les lits artériels, principalement les artères rénales, cervico-céphaliques et iliaques. Une lésion sténotique est nécessaire au diagnostic. La FMD est classée angiographiquement, en fonction du type d'atteinte au niveau de l'artère, en focale (~ 20%) ou multifocale (image en collier de perle) (~ 80% des cas) (8). Bien qu'elle puisse se présenter sur tous les lits artériels, l'atteinte multifocale est la plus souvent observée au niveau des artères carotidiennes et rénales. La forme multifocale est associée au SCAD.
- Associée à la multiparité (> 4 enfants) (7).
- Associée aux hormones exogènes (THS, contraceptifs oraux, corticostéroides) (4).
- Associée à la tortuosité des artères coronariennes (4,7).
- Associée à la maladie migraineuse (7,8).
- Associée aux artériopathies extra coronaires autres que la dysplasie fibromusculaire (anévrismes, pseudo anévrismes, ectasies vasculaires, sténoses focales, hémangiomes, dissection extra coronarienne, irrégularités intraluminales, tortuosité,) (4).
- Associée aux maladies inflammatoires et vascularites systémiques (< 5%): Lupus, sarcoidose, maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique, polyartérite noueuse, vascularite à ANCA, maladie de Takayasu (4,7,9,15).
- Associée à des maladies génétiques du tissu conjonctif (syndrome de Loeys-Dietz, syndrome d'Ehler danlos, maladie de Marfan, déficit en Alpha 1 antitrypsine, polykystose hépatorénale, ...) (4,6,7,12).

Facteur déclenchant

- Stress émotionnel (26-50,3% des cas) (6,9,12).
- Stress mécanique et exercice physique (4,7).
- Manœuvre de Valsava importante (toux, vomissements) (4,7,10,12).
- Usage de drogue récréatives (cocaïne, ...) (4,5).

DIAGNOSTIC

La coronarographie permet la visualisation de l'artère responsable de la dissection, le diagnostic d'une dissection artérielle dans sa présentation typique (type 1) et une suspicion de dissection artérielle dans ses autres formes de présentation les plus fréquentes (type 2-4). En effet, 4 types de SCAD sont décrits selon leur présentation angiographique.

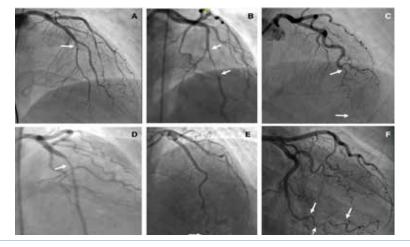
<u>Type 1 (29,1%)</u>: image classique avec opacification de la fausse lumière et image de double lumière lors du passage du produit de contraste.

<u>Type 2 (60,9%) le plus courant</u> : longue sténose (>20mm) des segments moyens et distaux subdivisé en 2A (sténose avec calibre normal du vaisseau en aval de la sténose) et 2B (sténose s'étendant jusqu'à l'extrémité distale du vaisseau).

<u>Type 3 (10.8%)</u>: sténose focale (< 20mm) portant le plus souvent à confusion car non différenciable d'une sténose secondaire à une maladie athéroscléreuse.

<u>Type 4</u>: Occlusion totale, plus fréquente dans les segments distaux (4,5,7,15).

FIGURE 5.



Classification angiographique de dissection spontanée d'une artère coronaire. Dissection coronaire de type 1 (A), Dissection coronaire de Type 2A (B), Dissection spontanée de Type 2B (C), Dissection spontanée de type 3 (D), Dissection spontanée de type 4 (E), Dissection coronaire intermédiaire type 1/2 (F)

David Adlam, et al. Eur Heart J 2018;39(36):3353-3368.

Si un doute diagnostique persiste quant à la cause de la sténose de l'artère coronaire une <u>imagerie intra coronaire</u> (<u>OCT/IVUS</u>) explorant la lumière et la paroi coronaire peut être envisagée. Ces modalités d'imagerie permettent l'acquisition des coupes transversales de la paroi de l'artère, permettant d'objectiver la fausse lumière ainsi que l'hématome pariétal pathognomonique de la dissection.

En outre, elles sont susceptibles de limiter le risque de mal position dans les rares cas où la mise en place d'un stent est indiquée en permettant une meilleure évaluation de la longueur de l'atteinte et de la fausse lumière, avec implantation d'un stent de taille équivalente à la longueur de l'hématome intra pariétal (5).

La résolution spatiale supérieure de l'OCT (15 µm) par rapport à L'IVUS (150 µm) permet de faire la différence entre une plaque athéromateuse et un hématome pariétal, de distinguer la vraie de la fausse lumière, de déterminer son origine, sa taille, son extension par rapport aux bifurcations, d'identifier la limitante élastique interne, ainsi qu'un thrombus éventuel associé à la lumière avec beaucoup plus de facilité que l'IVUS (5).

À noter cependant que ces techniques d'imagerie intravasculaire peuvent favoriser une extension de dissection secondaire. Elles ne sont pas dénuées risque (5) et ne sont donc pas utilisées en première intention.

L'angioscanner coronaire permet parfois le diagnostic de SCAD dans les atteintes proximales des artères coronaires (image de double lumière suite à la pénétration du produit de contraste dans la fausse lumière ou l'interruption net de la lumière coronaire secondaire à la sténose.

Il a l'avantage d'être non invasif, d'exclure d'autres causes de douleur thoracique (dissection aortique, embolie pulmonaire, pneumothorax) mais sa faible résolution en fait une technique de second choix et n'est donc pas recommandé en première intention. Il est parfois utilisé pour le suivi non invasif de la guérison des lésions objectivées sur les artères proximales (4,5,7,13).

TRAITEMENT

Les consensus actuels de traitement sous l'égide de l'ESC et l'AHA, reposent principalement sur des recommandations d'experts basés sur des données observationnelles et les données des registres européens/américains de SCAD (4,5,13). L'incidence et la faible prévalence de l'affection ne permettent pas à ce jour d'études randomisées.

Traitement conservateur en première intention, *a fortiori* si le patient est hémodynamiquement stable dans les atteintes de type non STEMI car la plupart des SCAD évoluent favorablement et guérissent spontanément. Une hospitalisation d'une durée d'environ 5 jours pour parer à un éventuel échec de cette stratégie thérapeutique est souvent proposée (4-7).

 Anti-agrégation: à l'instar du syndrome coronarien aigu sur maladie athéroscléreuse, une simple antiagrégation à base d'acide acétylsalicylique est souvent adoptée dans la plupart des cas d'autant plus qu'il n'est pas rare d'observer la formation d'un thrombus en regard de la dissection. Son association à un anti P2Y12 en vue d'une double anti-agrégation est quant à elle discutée au vu du risque d'accroitre l'hématome pariétal et du risque de ménorragie chez les femmes jeunes préférentiellement atteintes (4,5,6).

- Béta-bloquants: ils semblent être efficaces dans la prévention des récidives de SCAD. Leur effet hypotenseur permet le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire en cas d'hypertension artérielle mais sont souvent mal tolérés chez les patients normotendus (4,5,10).
- Les antagonistes calciques et dérivés nitrés peuvent rarement être proposés dans le traitement de douleur thoracique non ischémique supposée être secondaire à des vasospasmes associés au SCAD (5,10).
- Inhibiteur d'enzyme de conversion/ Sartan/ Spironolactone: recommandés uniquement dans les rares cas de dysfonction cardiaque survenant après l'événement (4,5,10).
- Anticoagulation: non recommandée dans le traitement chronique du SCAD mais peut cependant avoir sa place dans le traitement de l'ischémie aigue. Certaines complications telles que le thrombus intraventriculaire gauche sont à traiter par une anticoagulation thérapeutique (4,5,10).
- **Thrombolyse**: contre-indiquée dans les SCAD avec tendance à plus de complication (des tamponnades ont été décrites) (4,7,10,13).
- Statines: Elles ne sont pas recommandées sauf dans le cas de maladie athéromateuse surajoutée ou de dyslipidémie objectivée justifiant un traitement hypolipémiant (5,8).
- Les traitements hormonaux substitutifs et les contraceptions hormonales: sont à éviter, principalement ceux à base d'œstrogène, au vu de la forte prédominance féminine des dissections coronaires et de l'association du SCAD avec la grossesse. En l'absence de preuve directe de leur effet nocif, le rapport bénéfice/risque est toutefois à discuter au cas par cas (4,5,6).

INTERVENTION PERCUTANÉE DES CORONAIRES (ANGIOPLASTIE CORONAIRE)

Les résultats d'angioplastie dans les SCAD sont nettement moins favorables avec 57,8%-65% de réussite par rapport à l'angioplastie dans la maladie athéroscléreuse (4,5,7,13,15) et des conversions parfois nécessaires en pontage aorto coronarien suite à des extensions de dissection ou des dissections iatrogènes secondaires sont rapportés dans 27 à 53% des cas (4,5).

L'angioplastie n'est dès lors envisagée qu'en cas d'instabilité hémodynamique, de ralentissement important du flux coronaire (flux TIMI 0,1) ou d'angor persistant (4,5,6).

À noter qu'au plus la longueur du stent est importante, au plus le risque de thrombose de stent est majoré et qu'il

existe un risque accru de migration, de malposition de stent lors de la cicatrisation de la dissection (5).

Des techniques particulières, non conventionnelles en prévention des complications spécifiques aux SCAD ont été décrites sans preuve d'une plus grande efficacité de l'une ou l'autre de ces options : angioplastie au ballon sans mise en place de stent avec poursuite du traitement conservateur ; usage d'un stent plus long que nécessaire en proximal et en distalité par rapport à l'hématome/ la dissection avec pour but d'éviter une propagation de la dissection ; mise en place d'un stent en amont puis un autre en aval de la lésion avec en fin de procédure la mise en place d'un stent dans la zone intermédiaire, dans l'espoir de minimiser le risque d'extension ; usage d'un stent résorbable évitant ainsi la migration du stent après quérison du SCAD (4,5,10).

Le pontage aorto-coronarien est à envisager que dans les rares cas d'atteinte d'un territoire d'emblée important tel que le tronc commun, d'atteinte de plusieurs vaisseaux ou d'échec d'angioplastie. L'utilisation des ponts saphènes est proposée par certains auteurs au vu de l'occlusion tardive des ponts suite à la guérison de la dissection entrainant une compétition de flux entre l'artère native et le pont en place (4,5,10).

La revalidation cardiaque et prise en charge psychologique ne doivent pas être négligées en raison de l'anxiété que cet évènement occasionne chez une population particulièrement jeune, au profil parfois dynamique, s'interrogeant par la suite sur le risque de récidive de l'événement à l'effort ou dans leur futur (4,5,10).

PRONOSTIC

À COURT TERME

- Évolution favorable avec résolution des symptômes sous traitement médical; troubles de la cinétique segmentaire dans 80% des cas malgré une fonction cardiaque souvent globalement conservée ou modérément altérée (11,12).
- Complications similaires à celles observées en cas d'infarctus du myocarde « classique » : choc cardiogénique (<3%), arythmies auriculaires et ventriculaires, troubles de conduction, arrêt cardiaque (1%), tamponnades et décès (11,21).

À MOYEN ET LONG TERME

- Guérison spontanée dans la plupart des cas entre 1 et 6 mois en moyenne (7-12) avec un taux de mortalité faible (0,1% dans le registre canadien) (8).
- Des récidives de dissection sont décrites (17% dans les séries américaines en 47 mois, 29,7% en 10 ans dans les séries canadiennes⁷). Ces récidives de SCAD sont à distinguer des douleurs thoraciques résiduelles non ischémiques post SCAD. Ces dernières semblent être secondaires à un vasospasme et des anomalies de la microcirculation avec de bonnes

réponses aux anticalciques, bétabloquant et dans leurs formes cycliques au stérilet hormonal (7,11). Un bilan classique afin d'exclure une ischémie aigue est néanmoins recommandé avant de conclure au vasospasme. À noter que les récidives d'infarctus du myocarde se manifestent en général dans les 30 jours après le premier épisode (7-12).

Enfin, l'angioplastie avec mise en place d'un stent n'a pas d'effet protecteur sur la récidive d'un SCAD avec autant de récidive que lors de la prise en charge conservatrice (9).

SUIVI

La difficulté d'émettre des recommandations pour un suivi de l'affection, provient du fait que les SCAD touche essentiellement une population jeune chez qui une irradiation aux rayons X à répétition peut favoriser le développement de néoplasie secondaire et de l'absence de bénéfice démontré dans la prise en charge et la prévention des récidives.

La guérison des lésions survient spontanément dans la majorité des cas, et une imagerie non invasive (angioscanner coronaire) à 4 ou 6 semaines de l'évènement aigu l'objective le plus souvent (4,5,10). Le dépistage de l'atteinte d'autres artères que les coronaires à l'aide d'un scanner allant du crâne aux artères iliaques avec produit de contraste est recommandé d'autant qu'elle semble être associée à la dysplasie fibromusculaire. Alternativement, une résonance magnétique avec injection de gadolinium (IRM) peut être envisagée (4,7,10) Bien que l'artériographie par cathéter soit le gold standard dans l'exploration des artères périphériques en vue d'objectiver des anévrismes de petite taille, celle-ci est peu utilisée (8).

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les MINOCA plus particulièrement le SCAD sont considérés comme des causes sous diagnostiquées d'infarctus du myocarde comparés à l'infarctus du myocarde induit par la maladie coronarienne athérosclereuse. Ils surviennent préférentiellement chez des femmes d'âge jeune ou moyen avec peu de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels.

La dissection spontanée des artères coronaires est une pathologie à ne pas méconnaitre dans la prise en charge des douleurs thoraciques chez les patients jeunes et du sexe féminin. Actuellement, la mise au point d'un syndrome coronarien aigu est focalisée sur la recherche des facteurs de risque cardiovasculaires classiques (hypertension artérielle, tabagisme, diabète, hypercholestérolémie, événement ischémique, insuffisance rénale, ...) classant les patients en faible et haut risque d'événement ischémique cardiaque, avec pour conséquence un retard diagnostic voire un non-diagnostic des patients présentant un SCAD. Des évidences solides permettant des recommandations

tranchées sur la meilleure prise en charge restent encore à établir. Celles-ci devraient se préciser, notamment à la lumière de nouvelles connaissances sur les mécanismes physiopathologiques et génétiques à l'origine de cette forme particulère d'infarctus du myocarde (8,10).

La prise en charge des patients atteint de SCAD est le plus souvent conservatrice, comme ce fut le cas chez deux de nos trois patients. Une recherche d'une dysplasie fibromusculaire chez tous les patients atteints de SCAD doit être réalisé par la suite.

Un registre européen, le registre EURObservational Research Programme (EORP) SCAD (PI Pr. David Adlam,

Leicester, Royaume Uni) ayant pour but de colliger les cas de cette affection à faible prévalence et d'améliorer nos connaissances sur la pathologie, le suivi et la prise en charge des SCAD a été créé et le recrutement en Belgique (PI Pr. Sofie Gevaert, UZ-Gent) est sur le point de débuter. Le professeur Alexandre Persu (UCLouvain) est également membre du comité exécutif du registre EORP SCAD, avec un intérêt particulier pour la Dysplasie Fibromusculaire et les autres atteintes extra coronaires liées au SCAD.

RÉFÉRENCES

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019; 40 (3): 237–269.
- Brohet C, Scavée C. L'électrocardiogramme: théorie et pratique. Éditions universitaires européennes, Beau bassin. 2018; p 192-193.
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J. 2017; 38 (3): 143–153.
- Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C. Writing Committee European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. Eur Heart J. 2018;39(36):3353-3368.
- Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018; 137: e523-e557. doi:10.1161/CIR.0000000000000564.
- Saw J, Starovoytov A et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. Eur Heart J. 2019; 40(15):1188–1197. doi:10.1093/eurheartj/ehz007.
- Al-Hussaini A., Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection. Heart. 2017;103:1043–1051. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310320.
- 8. Heather L Gornik, Alexandre Persu, David Adlam, Lucas S Aparicio, Michel Azizi, *et al.* First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia, Vasc Med. 2019; 24(2):164-189. doi: 10.1177/1358863X19865703.

- Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, Yamamoto Y, Oshima S, Nakao K, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris–Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. Int J Cardiol. 2016; 207:341–348. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.188.
- Kim ESH. Spontaneous Coronary-Artery Dissection. N Engl J Med. 2020; 383 (24):2358-2370. doi: 10.1056/NEJMra2001524.
- 11. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernado E, Jimenez-Quevedo P *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-Up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic Strategy. JACC. Cardiovascular Interventions. 2012; 5(10):1062–1070. doi 10.1016/j.jcin.2012.06.014
- 12. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Lerman A, Lennon RJ, Gersh B *et al.* Clinical Features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. Circulation. 2012;126 (5):579-588. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718.
- Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. Canadian J Cardiol. 2013; 29(9):1027-1033. doi: 10.1016/j.cjca.2012.12.018.
- Saw J, Ricci DR, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary centre cohort. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(1):44-52. doi: 10.1016/j. jcin.2012.08.017.
- 15 Saw, J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2014; 84(7), 1115–1122. doi:10.1002/ccd.25293.

AFFILIATIONS

- 1. Service de médecine interne, Clinique Saint-Pierre, B-1340 Ottignies-Louvain-la-Neuve
- 2. Service de cardiologie, Clinique Saint-Luc Bouge, B-5004 Namur

CORRESPONDANCE

DR MERVEIL NDONGALA Clinique Saint-Pierre Ottignies Service de médecine interne Avenue Reine Fabiola 9 B-1340 Ottignies-Louvain-la-Neuve Merveil.ndongala@student.uclouvain.be

Vascularite à IgA de l'adulte : à propos d'un cas et revue de littérature

Ramanandafy Herveat ¹, Ramily Samison Leophonte ², Raharinoro Raïssa Haingotiana ¹, Ratovonjanahary Volatantely ², Rakotoarisaona Fifaliana Mendrika ², Sendrasoa Fandresena Arilala ², Rahantamalala Marie Ida ¹, Ramarozatovo Lala Soavina ², Vololontiana Hanta Marie Danielle ¹, Rapelanoro Rabenja Fahafahantsoa ²

Adult IgA vascularitis: a case report and review of the literature

Adult IgA vasculitis or Henoch-Schonlein rheumatoid purpura is a rare clinical entity, which is characterized by tissue deposits of immune complexes containing type A immunoglobulins. A 24-year-old man without any particular history, especially concerning past infections, displayed purpuric petechial and ecchymotic skin lesions, which were infiltrated and vascular in nature, as well as associated with polyarthralgia of the elbows and knees, in addition to spasmodic abdominal pain. The blood analysis revealed a discrete inflammatory syndrome with a C-reactive protein (CRP) level at 37 mg/L, the rest of the workup including hemostasis being unremarkable. The renal assessment showed significant proteinuria at 0.73g/24 hours without renal failure. Skin histology exhibited a lymphocytic vasculitis lesion and perivascular infiltrates consisting of mononuclear cells, without fibrinoid necrosis. The diagnosis of subacute IgA vasculitis was established based on the criteria of the American College of Rheumatology and EULAR/PRINTO/PRES (European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society). A corticoresistance of the skin lesions was noted following 21 days of treatment, which eventually resolved at 1 month.

KEY WORDS

Henoch-Schonlein, melena, purpura

La vascularite à IgA de l'adulte ou purpura rhumatoïde de Henoch-Schonlein est une entité rare définie par des dépôts tissulaires de complexes immuns contenant des immunoglobulines de type A. Un homme de 24 ans sans antécédents particuliers notamment infectieux, présentait des lésions cutanées purpuriques pétéchiales et ecchymotiques, infiltrées de type vasculaire associées à une polyarthralgie des coudes et genoux, et à une douleur abdominale spasmodique. Le bilan sanguin montrait un discret syndrome inflammatoire avec une C-RP à 37 mg/L, Le bilan rénal a montré une protéinurie significative à 0,73g/24h sans insuffisance rénale; le reste du bilan était sans anomalie notamment l'homostase. L'histologie cutanée montrait une lésion de vascularite lymphocytaire et des infiltrats péri-vasculaires constitués de cellules mononuclées, sans nécrose fibrinoïde. Le diagnostic d'une vascularite à IgA stade subaiguë était retenu selon les critères de l'American College of Rheumatology et de l'EULAR/PRINTO/PRES (European Rheumatism/Paediatric Against Rheumatology INternational Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society). Une corticorésistance des lésions cutanées a été constatée au bout de 21 jours de traitement, qui se sont finalement résolues à 1 mois.

INTRODUCTION

La vascularite à IgA anciennement nommée purpura rhumatoïde ou syndrome d'Henoch-Schonlein est une vascularite systémique des petits vaisseaux caractérisée par des dépôts tissulaires de complexes immuns contenant des immunoglobulines de type A (IgA) (1). Elle associe la triade cutanée de type purpura vasculaire, articulaire et digestive. Peu de cas de vascularite à IgA de l'adulte ont été rapportés et son diagnostic reste à ce jour basé sur une combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques non spécifiques. Nous rapportons un cas unique à Madagascar qui permettrait une comparaison avec la littérature et pourrait apporter des données complémentaires sur le diagnostic de vascularite à IgA.

OBSERVATION

Un homme de 24 ans est admis dans le service de dermatologie pour une dermatose faite de lésions purpuriques. Le début de la symptomatologie remonterait à six jours avant son admission, marqué par des purpuras initialement localisés aux pieds puis s'étendant progressivement aux jambes, aux cuisses et aux membres supérieurs. Ces lésions étaient associées à des douleurs abdominales diffuses de type spasme, des polyarthralgies à caractère inflammatoire intéressant les articulations du coude et du genou. Le tout a évolué dans un contexte d'apyrexie avec une altération de l'état général à type d'asthénie. Le patient n'avait pas d'antécédents médicochirurgicaux particuliers. Dans l'anamnèse systématique, il n'a pas eu d'épisode infectieux notamment des voies aériennes supérieures, ni de prise médicamenteuse.

À L'examen dermatologique, on notait des lésions purpuriques pétéchiales infiltrées, symétriques aux membres inférieurs prédominant sur les chevilles et les cuisses (figure 1) avec des odèmes associés à caractère inflammatoire. On notait également une bulle non hémorragique en regard de la malléole externe du pied droit. Aux membres supérieurs, on objectivait des lésions ecchymotiques sur l'avant-bras gauche avec œdème associé (Figure 2). Le visage et le tronc étaient épargnés. L'abdomen était sensible à la palpation avec présence de méléna au toucher rectal. Une fibroscopie digestive haute était réalisée montrant une gastrite érythémateuse et purpurique. Le reste de l'examen clinique était normal.

FIGURE 1. Purpura pétéchial infiltré de la cuisse droite



L'examen biologique a montré un discret syndrome inflammatoire avec une protéine C-réactive élevée à 37 mg/L. L'hémogramme était sans anomalies. L'exploration des fonctions hépatiques et de la crase sanguine était normale. Toutefois, on notait une protéinurie de 24h à 0,73g/24h sans insuffisance rénale (Créatinine à 52 µmol soit 5,88mg/l). Les sérologies de l'hépatite virale B, C et du virus de l'immunodéficience humaine ainsi que La RT-PCR SARS-CoV-2 étaient négatives. Le dosage sérique d'immunoglobulines de type lg A et M était également normal.

L'histologie d'une biopsie cutanée montrait une lésion de vascularite lymphocytaire avec des infiltrats périvasculaires de cellules monocucléées, sans nécrose fibrinoïde. L'immunofluorescence n'a pas été réalisée. Le diagnostic d'une vascularite à IgA était évoqué et retenu selon les critères de l'American Collège of Rheumatology (Tableau 1) et de l'EULAR/PRINTO/PRES (Tableau 2) à savoir un purpura vasculaire non thrombopénique, une douleur abdominale diffuse, polyarthralgie des coudes et genoux et une protéinurie significative au dosage de protéinurie des 24 heures. Le patient a été mis sous prednisolone par voie orale à 1 mg/kg/j. L'évolution était marquée par la régression des douleurs articulaires et abdominale au bout de trois jours et l'arrêt du méléna au bout de cinq jours. Par contre, après 21 jours de corticothérapie orale, les lésions purpuriques ont réapparu et ont disparu après 1 mois de traitement.

FIGURE 2. Purpura ecchymotique du coude gauche avec œdème associé



TABLEAU 1. Critères diagnostics de l'American College of Rheumatology

- 1. $\hat{A}ge \leq 20$ ans
- 2. Purpura infiltré
- 3. Douleurs abdominales aiguës
- 4. Présence sur une biopsie de polynucléaires dans la paroi de petits vaisseaux

La présence de 2 des 4 critères permet de faire le diagnostic d'une vascularite à IgA avec une sensibilité de 87,1% et une spécificité de 87,7%.

TABLEAU 2. Critères de diagnostic selon European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society de l'adulte (EULAR/PRINTO/PRES) révisés par Hocevar et al en 2018 (8).

- 1. Douleur abdominale diffuse
- 2. Arthrite ou arthralgie
- 3. IgA à l'histologie
- 4. Atteinte rénale (protéine ou hématurie)

La présence d'au moins 1 signe chez un patient ayant un purpura non thrombopénique permet le diagnostic d'une vascularite à IgA avec une sensibilité de 99.2% et une spécificité de 86%

DISCUSSION

La vascularite à IgA est définie par la présence des dépôts intratissulaires (mesangiaux ou vasculaires) d'IgA. Cet IgA constitue le pivot central de la physiopathologie de la maladie (1). La vascularite à IgA affecte fréquemment l'enfant et est beaucoup plus rare chez l'adulte où son incidence est de l'ordre de 0,1/100000 (2) avec une prédominance masculine (1,3). Elle est moins observée chez les sujets à pigmentation noire que chez les caucasiens ou asiatiques (4) avec quelques cas rapportés en Afrique maghrébin (5). Le purpura vasculaire est le mode de découvert le plus fréquent de la maladie, son absence ou sa survenue de façon tardive rend le diagnostic plus difficile (1). La triade clinique, lésions cutanées purpuriques, signes articulaires et digestifs est très caractéristique de la maladie. Dans notre cas, ce purpura vasculaire précédait les signes articulaires et digestifs. L'atteinte rénale est présente dans 45% à 85%

des cas (6). Le diagnostic de vascularite à IgA repose sur les critères établis par l'American Collège of Rheumatology (7), et plus récemment, sur les critères EULAR/PRINTO/ PRES (8). En dehors d'un contexte infectieux ou d'une prise médicamenteuse, l'association à certains cancers, notomment ceux des épithéliums muqueux, a été notée récemment (1). Chez notre patient, l'absence de prise médicamenteuse et l'absence de contexte infectieux ont permis d'écarter ces éléments déclencheurs. En comparaison avec la forme observée chez l'enfant, la vascularite à IgA est généralement plus sévère avec une plus grande fréquence d'atteinte systémique (1,5), comme le cas de notre patient avec une atteinte digestive compliquée de méléna. L'analyse histologique d'une biopsie cutanée est utile pour compléter le diagnostic. Typiquement, elle montre une vascularite leucocytoclasique avec ou sans nécrose fibrinoïde. Son absence n'exclut pas le diagnostic, car elle est rarement remplacée par une lésion de vascularite lymphocytaire (9). À ce stade tardif, poser le diagnostic d'une vascularite est hésitant car l'altération pariétale et la nécrose fibrinoïde sont absentes dans la majorité des cas, de même que la leucocytoclasie. L'immunofluorescence, si elle a été réalisée est donc intéressante car elle pourrait montrer des dépôts vasculaires de C3±IgA. Histologiquement, le purpura rhumatoïde ne présente aucun signe spécifique permettant de poser avec certitude le diagnostic. Bien que les dépôts d'IgA vasculaires dans un contexte de vascularite leucocytoclasique soient évocateurs d'un purpura rhumatoïde, ils peuvent également être observés dans les vascularites paranéoplasiques ou des vascularites dans le cadre d'une endocardite. C'est donc les bilans clinique et paraclinique qui permettent d'exclure ces causes plutôt que l'histologie. Le diagnostic de purpura rhumatoïde reste donc un diagnostic d'exclusion puisqu'il n'existe actuellement aucun marqueur spécifique permettant d'établir le diagnostic avec certitude. À ce stade avancé, la migration des cellules mononuclées circulantes (lymphocytes et monocytes) hors des vaisseaux serait favorisée par les molécules d'adhésion endothéliales (VCAM-1) (9). Quelques cas de vascularites lymphocytaires d'un purpura rhumatoïde ont été rapportés dans une série tunisienne où elles représentaient 8.4% des lésions histologiques (5). L'évolution de notre patient était marquée par des poussées successives des lésions purpuriques malgré une corticothérapie systématique bien conduite. Une certaine corticorésistance des lésions purpuriques au cours de cette maladie a été décrite (1).

CONCLUSION

La vascularite à IgA est une vascularite systémique caractérisée par une atteinte cutanée, articulaire et digestive. La biopsie appuie le diagnostic mais ne le confirme pas, car la vascularite leucocytoclasique n'est pas spécifique à la maladie. Certains auteurs ont suggéré que la biopsie dans les vascularites cliniquement typiques n'est pas utile. La recherche d'un marqueur diagnostique spécifique à partir de la base physiopathologique serait donc intéressante. Sur le plan évolutif, la particularité de la vascularite à IgA est marquée surtout par la résistance des lésions purpuriques sous corticothérapie bien conduite.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le patient qui a donné la permission écrite pour ce rapport. Ils remercient également le service de dermatologie pour l'élaboration de ce travail

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la réalisation de ce travail et ont approuvé la version définitive.

Déclaration des conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Pillebout E.Vascularite à IgA (purpura rhumatoïde) l'adulte. Néphrologie & Thérapeutique. 2019; 15: S13–S20.
- Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005; 19(2):191-207.
- Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein): current state of knowledge. Curr Opin Rheumatol. 2013; 25(2):171-8.
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. Lancet. 2002;360(9341):1197-202.
- Hanen L, Mouna S, Faten F et al. Purpura rhumatoïde de l'adulte dans le sud tunisien: une série de 14 cas. PAMJ. 2019;34:1-7.
- Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A et al. Characteristics and management of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) in adults: data from 260 patients included in a French multicenter retrospective survey. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 1862–1870.
- Mills JA, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. Arthritis Rheum. 1990; 33(8):1114-21.
- Hočevar A, Rotar Z, Jurčić V et al. IgA vasculitis in adults: The performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. Arthritis Res Ther. 2016;18(1).
- Doutre MS, Francès C. Vasculites cutanées et cutanéo-systémiques. In: Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ, éds, Dermatologie et Médecine, vol. 1: Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées. Springer-Verlag France. 2006: 6.1-6.32.

AFFILIATIONS

- 1. Service de Médecine Interne Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar
- 2. Service de Dermatologie Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar

CORRESPONDANCE

DOCTEUR RAMANANDAFY HERVEAT Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana Service de Médecine Interne Antananarivo, Madagascar heriveat@gmail.com

ERRATUM, Louvain Med 2022 Avril; 141: 229-235

Diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker, dépistage échographique et diagnostic différentiel

Marta Merola Martinez¹, Anne Guillaume², Jean-Paul Hermand³, Maia Delaine⁴, Didier Van Wymersch⁵

Antenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome, ultrasound screening and differential diagnosis

We herein describe the antenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome. Ultrasound is the primary means of screening for Miller-Dieker syndrome. However, early presentations of the disease vary widely. With this case report, we want to emphasize facial dysmorphism, and namely retrognathism, as an important feature that can raise suspicion of the diagnosis, especially when associated with ventriculomegaly and intrauterine growth restriction.

KEY WORDS

Miller-Dieker syndrome, ultrasound, antenatal diagnosis

Nous décrivons le diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker. L'échographie est le principal moyen de dépistage du syndrome de Miller- Dieker. Néanmoins, les premières présentations de la maladie peuvent être très différentes. A travers ce case report, nous voulons mettre l'accent sur la dysmorphie faciale de type retrognatisme, comme élément important pouvant faire suspecter le diagnostic, en particulier lorsqu'elle est associée à une ventriculomégalie et un retard de croissance intra-utérin.

AFFILIATIONS

- Département d'obstétrique, Centre Hospitalier Luxembourg (CHL), Luxembourg
- 2 Médecin chef de service de gynécologie-obstétrique, Centre Hospitalier Luxembourg
- 3 Médecin gynécologue et coordinateur de la médecine périnatale, service de gynécologie-obstétrique, Centre hospitalier Luxembourg
- 4 Médecin spécialiste service de gynécologie-obstétrique, Centre hospitalier Luxembourg
- 5 Médecin directeur du pôle femme, mère, enfant, Centre hospitalier Luxembourg

DR. MARTA MEROLA MARTINEZ Centre Hospitalier du Luxembourg Service de Gynécologie-Obstétrique Email : marta.merola@gmail.com



NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION DE CONTENUS SCIENTIFIQUES

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL WRITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE: INFO@CREMERCONSULTING.COM



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.

SOUMISSION 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

- <u>Un résumé circonstancié</u> 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

- <u>Un encart de « Recommandations pratiques »</u> de 3,4 lignes, en fin de texte.
- <u>Les tableaux, graphiques et figures</u> suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- <u>Les photos</u> 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



	Catégorie de remboursement	Prix public	Intervention patient (s'il répond aux critères de remboursement)
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	Af	102,78 €	0€
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	Af	102,58 €	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

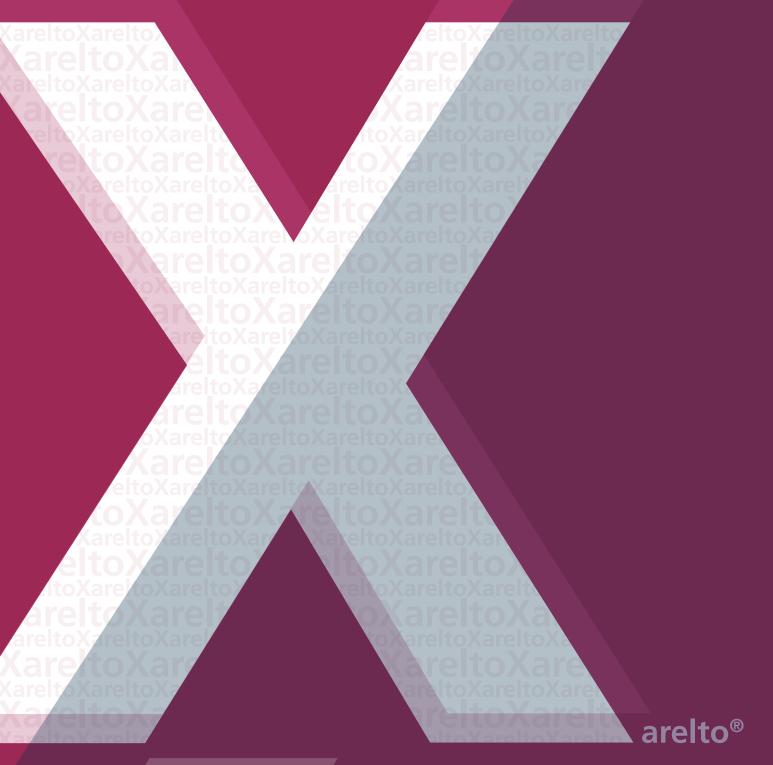
INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Truicity 0.75 mg solution injectable en stylo préempil fruicity 1.5 mg solution injectable en stylo préempil rollicity 3 mg solution injectable en stylo préempil rollicity 4.5 mg solution injectable en stylo préempil control of the stylo préempil control of the stylo préempil control 7.5 mg de dialegliandes d'aso 10 ml de solution injectable in 1.5 mg solution injectable en stylo préempil control 1.5 mg de dialegliandes d'aso 10 ml de solution injectable 1.5 mg solution injectable en stylo préempil control 1.5 mg de dialegliandes d'aso 10 ml de solution injectable 1.5 mg solution injectable en stylo préempil control 1.5 mg de dialegliandes d'aso 1.5 ml de solution injectable 1.5 mg solution injectable 1.5 mg solution 1.5 mg solution 1.5 mg solution 1.5 mg solution injectable 1.5 mg solution 1.5 mg soluti

utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. Les incidences ont été de 88,3 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 86,0 et 3,00 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et de 0,06 événement/patient/an. Dans une étude de phase 3 d'une durée de 52 semaines, lorsque le dulaglutide aux et se 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 des événements forten indéciables garbor intestinales les évenemes sirables gastro-intestinales l'aux deux et de 1,5 mg ét. 5 mg Réactions indéciables garbor intestinales les évènemes sirables gastro-intestinales les évènemes rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Dans une phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, les évènements indésirables gastro-intestinaux rapportés cun une durée des 25 semaines, incluaient respectivement. Tausées (14,2 %, 16,1 % et 17,3 %), diarnières (7,7 %, 12,0 % et 11,6 %) sements (6,4 %, 9,1 % et 10,1 %). Lors des tudues de pharmacologie clinique réalisées che des pastents syant un diabète de y dant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des évènements indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours premièrs jours après la dose intituale et ont diminué avec les doses sixulmets. Pancéetite aigue l'incidence des pancréatites aigue études de nières signes et symptomes de pancréatiques du concentral de fond. Des pancréatiques et des pancréatites aigues études de nières aux entre taitement autiliabletique concentral de fond. Des pancréatiques et des pancréatiques of de

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® n'est pas indiqué pour la perte de poids. Le changement de poids était un critère secondaire dans les études cliniques. 2. SPC 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® en verse de la secondaire dans les études à la criteria de la secondaire dans les études par la criteria de la criteria del la criteria de la criteria del la criteria de l







Date last revised: 09-06-2022 / PP-XAR-BF-1003

