DÉCEMBRE 2019

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

Louvain Médical

Dépression ; gériatrie

Diabète ; autosurveillance glycémique ; Freestyle Libre

Peau'se dermatologique ; médecine interne

Cas cliniques

- Choc septique
- Péridurale thoracique ; lidocaïne ; périopératoire

Ama Contacts 113

Revue mensuelle - 2019 - volume 138

Tresiba® 200 units/mL solution for injection in prefilled pen. **Tresiba® 100 units/mL** solution for injection in cartridge. **Composition**: Tresiba 200 units/ml: One pre-filled pen contains 600 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 200 units insulin degludec (rDNA). Tresiba 100 units/ml: One cartridge contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form**: Clear, colourless, neutral solution. Tresiba 200 units/ml: Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®). Tresiba 100 units/ml: Solution for injection in cartridge (Penfill®). **Indications**: Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** Posology: This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths. For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: *Patients with type 2 diabetes mellitus:* The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. *Patients with type 1 diabetes mellitus:* Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. *Patients with type 2 diabetes mellitus:* For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). *Patients with type 1 diabetes mellitus:* For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. Special populations: *Elderly (≥65 years old):* Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. *Renal and hepatic impairment:* Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. *Paediatric population:* There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. Method of administration: Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 200 units/mL pre-filled pen delivers 2–160 units in steps of 2 units. Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge: Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. List of adverse reactions: Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. *Very common:* hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). *Common:* injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). *Uncommon:* lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipoatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. *Rare:* hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. Paediatric population: Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. Other special populations: Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Medicines and Health Products: www.fagg-afmps.be. **Way of delivery**: medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/013 (200 units/ml, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 units/ml, 5 Penfill). **Date of revision of the text:** 11/2018.

FlexTouch® U200 3 x 3ml € 62,58
Penfill® U100 5 x 3ml € 53,25

Tresiba®, FlexTouch®, Penfill®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademark owned by Novo Nordisk A/S, Denmark

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

* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

BE19TSM00003 – 01 May 2019

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 † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
A. PASQUET ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ M. BAECK, O.S. DESCAMPS, C. HERMANS, Fr. HOUSSIAU, C. MINGUET, J. MORELLE, A. PASQUET, J.M. MALOTEAUX, F. SMETS

ÉDITION

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

Président du Conseil d'Administration
Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint
Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef
Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition
Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1re et 2e 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

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

DÉCEMBRE 2019

GÉRIATRIE

Clinique de la dépression chez la personne âgée

François-Xavier Sibille, Emilie Verreckt, Pierre Philippot, Stéphane Agrigoroaei, Pierre Gobiet, Laurence Mees, Marie Masse, Didier Schoevaerdts 585

DIABÉTOLOGIE

Impact du système d'autosurveillance Freestyle Libre sur l'équilibre diabétique et la qualité de vie

Margarita Goula, Marie Strivay, Vincianne Thielen 591

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Médecine interne et dermatologie

Evelyne Harkemanne, Mathieu Ziraldo, Camille Francès, Marie Baeck 597

PÉDIATRIE

Cas clinique

Choc septique et pyomyosite causés par un *Staphylocoque doré* sécréteur de la leucocidine de Panton-Valentine chez un enfant de 1 an

Julien Charlier, Astrid Haenecour, Dimitri Van der Linden 611

SOMMAIRE

DÉCEMBRE 2019

ANESTHÉSIE

Cas clinique

Utilisation combinée de la péridurale thoracique et de la lidocaïne intraveineuse pour la prévention de l'hyperréflexie autonome en période périopératoire

Audrey Foaleng 617

LIVRE

La médecine du futur

Ces technologies qui nous sauvent déjà (Philippe Coucke)

Frédéric Thys 621

AMA CONTACTS 113 623

DR. GABRIELLE
CREMER CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

CREMERCONSULTINGSARL

CLINIQUE DE LA DÉPRESSION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

François-Xavier Sibille, Emilie Verreckt, Pierre Philippot, Stéphane Agrigoroaei, Pierre Gobiet, Laurence Mees, Marie Masse, Didier Schoevaerdts

Louvain Med 2019; 138 (10): 585-590

Nous dressons le tableau clinique parfois trompeur de la dépression de la personne âgée et proposons des pistes de prise en charge de ce syndrome fréquent et grevé d'une lourde morbidité et mortalité.

Le diagnostic peut être difficile à poser à cause de l'intrication des plaintes liées au vieillissement, aux comorbidités ou aux traitements, mais il est crucial de le poser précocement. La première étape thérapeutique indispensable est de réserver du temps de parole à nos ainés. Différentes méthodes empruntées à la revalidation cognitive peuvent ensuite être proposées.

Cet article est le résumé de la vingtième journée de gériatrie organisée en mars 2017 par le Réseau Universitaire Gériatrique du Namurois.

IMPACT DU SYSTÈME D'AUTOSURVEILLANCE FREESTYLE LIBRE SUR L'ÉQUILIBRE DIABÉTIQUE ET LA QUALITÉ DE VIE

Margarita Goula, Marie Strivay, Vincianne Thielen

Louvain Med 2019; 138 (10): 591-596

Dans le cadre du suivi d'un patient diabétique, l'autosurveillance glycémique est utile, voire nécessaire si le diabète est traité par injections multiples d'insuline. Des nouvelles méthodes ont été développées, parmi lesquelles le système Freestyle Libre (sFL), utilisant la technologie Flash de mesure de glucose sans prélèvement capillaire. Nous avons évalué le bénéfice de l'utilisation du sFL au niveau du contrôle glycémique et du confort de vie. Une augmentation du nombre de mesures réalisées par les patients avec le sFL a été confirmée. Une amélioration a été démontrée sur le taux de l'HbA1c et les paramètres évaluant la qualité de vie. Des études plus larges devraient être planifiées, afin de confirmer d'avantage le potentiel de l'usage du sFL chez les patients diabétiques.

MÉDECINE INTERNE ET DERMATOLOGIE

Evelyne Harkemanne, Mathieu Ziraldo, Camille Francès, Marie Baeck

Louvain Med 2019; 138 (10): 597-610

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 3 juin 2019 consacrée aux manifestations dermatologiques de certaines maladies systémiques.

Le Professeur Camille Francès, membre du service de Dermatologie de l'Hôpital Tenon à Paris et responsable de tout le secteur de Dermatologie à orientation Médecine interne, nous a présenté une série de 8 cas cliniques de maladies de système avec manifestations dermatologiques.

CHOC SEPTIQUE ET PYOMYOSITE CAUSÉS PAR UN *STAPHYLOCOQUE DORÉ* SÉCRÉTEUR DE LA LEUCOCIDINE DE PANTON-VALENTINE CHEZ UN ENFANT DE 1 AN

Julien Charlier, Astrid Haenecour, Dimitri Van der Linden

Louvain Med 2019; 138 (10): 611-616

La pyomyosite est une infection bactérienne aiguë d'un ou plusieurs muscles striés, pouvant mener à la formation d'abcès. C'est une affection peu fréquente, dont les conséquences peuvent être sévères, voire fatales pour le patient. Principalement décrite dans les pays tropicaux, elle existe également dans les régions tempérées.

Sa physiopathologie est encore mal comprise. La pyomyosite survient possiblement après un traumatisme musculaire mineur permettant un accès hématogène des bactéries vers le muscle strié.

Sa présentation clinique est généralement insidieuse et peu spécifique, ce qui en fait un challenge diagnostic pour le clinicien. Cependant, un diagnostic rapide permet la mise en place d'une antibiothérapie précoce et prévient la survenue de complications.

Les piliers pour établir le diagnostic sont essentiellement l'imagerie par IRM et la culture bactérienne à partir des liquides biologiques.

La principale bactérie en cause dans cette affection est le *Staphylococcus aureus* (SA).

La leucocidine de Panton-Valentine (PVL) est une toxine sécrétée par le SA. Elle est régulièrement évoquée comme facteur de virulence dans les infections invasives à SA, mais selon l'atteinte, son rôle est controversé.

Nous présentons ici un cas de pyomyosite de la paroi abdominale à SA sensible à la Méthicilline (SASM), et sécréteur de PVL chez un enfant de 1 an, vivant en milieu tropical et de passage en Belgique.

UTILISATION COMBINÉE DE LA PÉRIDURALE THORACIQUE ET DE LA LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE POUR LA PRÉVENTION DE L'HYPERRÉFLEXIE AUTONOME EN PÉRIODE PÉRIOPÉRATOIRE

Audrey Foaleng

Louvain Med 2019; 138 (10): 617-620

Un homme de 50 ans avec une section médullaire complète au niveau C6-C7 ancienne et une suspicion d'hyperréflexie autonome (HA), devait bénéficier d'une cystectomie avec dérivation urinaire non continente de type Bricker. En plus de l'anesthésie générale, l'analgésie péridurale thoracique et la lidocaine intraveineuse ont été utilisées pour prévenir l'HA pendant la période per-opératoire et faciliter la réhabilitation post opératoire. Le patient est resté stable tout au long de l'intervention et n'a présenté aucun problème majeur en post opératoire. Une alimentation orale a pu être débutée au jour 3. Les avantages de l'analgésie péridurale et de la lidocaïne par voie intraveineuse pour la gestion des patients à risque de présenter une hyperréflexie autonome sont décrits.

5 x 3 ml € 168,36

▼ *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.*

Xultophy® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable. **Composition** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADNr) et 3,6 mg de liraglutide (ADNr) . Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. Solution isotonique, incolore et limpide. **Indications** : Xultophy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : *Posologie :* Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour. L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires. En ajout aux antidiabétiques oraux : La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). Xultophy peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque Xultophy est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée. En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 : Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) . La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. En remplacement de l'insuline basale : Avant de commencer Xultophy, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Populations particulières : *Patients âgés (≥ 65 ans) :* Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. *Insuffisance rénale :* L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique* : Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle. En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. *Population pédiatrique :* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique. *Mode d'administration :* Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Contre-indications** : hypersensibilité à l'une des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : *Résumé du profil de sécurité :* Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement 1 900 patients traités par Xultophy. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux. *Liste des effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3 : Très fréquent :* hypoglycémie. *Fréquent :* diminution de l'appétit, nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale, réactions au site d'injection, lipase augmentée, amylase augmentée. *Peu fréquent :* urticaire, hypersensibilité, déshydratation, éructations, flatulences, lithiase biliaire, cholécystite, rash, prurit, lipodystrophie acquise, fréquence cardiaque augmentée. *Fréquence indéterminée :* réaction anaphylactique, pancréatite (y compris pancréatite nécrosante), oedèmes périphériques. *Description de certains effets indésirables : Hypoglycémie :* L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. *Réactions allergiques :* Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %)) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. *Effets indésirables gastro-intestinaux :* Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrhées et des vomissements ont été rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrhées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportés jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy. *Réactions au site d'injection :* Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) ont été rapportées chez 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. *Lipodystrophie :* La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions. *Fréquence cardiaque augmentée :* Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'évènements cardiovasculaires avec le liraglutide (un composant de Xultophy). *Déclaration des effets indésirables suspectés :* La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.afmps.be. **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/14/947/003. **Date de mise à jour du texte** : 09/2018.

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

Références : 1. Xultophy® résumé des caractéristiques du produit. Septembre 2018. **2.** Lingvay I, Manghi F, Garcia-Hernández P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315(9):898-907.

* Etude de phase 3, multinationale et multicentrique de 26 semaines, randomisée, en 2 groupes parallèles, de conception «treat-to-target», effectuée dans 10 pays chez des sujets atteints de diabète de type 2 contrôlés de manière inadequate sous insuline glargine U100 (20 - 50 U) et metformine (≥ 1500 mg/dl) avec une HbA_{1c} comprise entre 7% et 10% et un indice de masse corporel de 40 ou moins. Randomisation 1 :1 insuline dégludec/liraglutide (n=278) ou insuline glargine (n=279) avec une titration 2 fois par semaines jusqu'a un objectif de glucose de 72 à 90 mg/dl. † vs insuline glargine U100 (U100 = 100 unités/mL). ‡ www.inami.be juillet 2019. AR GLP-1: Agoniste des Récepteurs du GLP-1.

BE19XUM00010 – July 2019

Clinique de la dépression chez la personne âgée

François-Xavier Sibille[1], Emilie Verreckt[1], Pierre Philippot [2], Stéphane Agrigoroaei[2], Pierre Gobiet [3], Laurence Mees [1], Marie Masse[1], Didier Schoevaerdts[1]

Clinical manifestations of depression in the elderly

This article provides some insight into the clinical presentation of depression among the elderly, along with some management paths pertaining to this common, morbid, and at times potentially lethal syndrome. Diagnosis may be challenging because of complaints frequently related to ageing, comorbidities, and polypharmacy. Nonetheless, diagnosis should be made as early as possible. As first step, we must emphasize the relevance of spending time with seniors, thereby improving their communication skills. Several methods borrowed from cognitive rehabilitation may be proposed thereafter. This article is a summary of the twentieth annual meeting organized by the geriatric service association of the CHU, UCL Namur, Belgium.

KEY WORDS

Depression, elderly, older, clinical presentation, cognitive rehabilitation

Nous dressons le tableau clinique parfois trompeur de la dépression de la personne âgée et proposons des pistes de prise en charge de ce syndrome fréquent et grevé d'une lourde morbidité et mortalité. Le diagnostic peut être difficile à poser à cause de l'intrication des plaintes liées au vieillissement, aux comorbidités ou aux traitements, mais il est crucial de le poser précocement. La première étape thérapeutique indispensable est de réserver du temps de parole à nos ainés. Différentes méthodes empruntées à la revalidation cognitive peuvent ensuite être proposées.

Cet article est le résumé de la vingtième journée de gériatrie organisée en mars 2017 par le Réseau Universitaire Gériatrique du Namurois.

Que savons-nous à ce propos ?

- La dépression est un syndrome fréquent dans la population âgée et pourvu d'un impact important en termes de mortalité, de morbidité, de déclin fonctionnel, de qualité de vie et d'institutionnalisation. Elle est pourtant largement sous-diagnostiquée et sous-traitée.

Que nous apporte cet article ?

- Le défi principal est de poser le diagnostic de la dépression chez la personne âgée. Il existe ensuite plusieurs approches non pharmacologiques efficaces, parfois très simples, pour rendre leur élan vital aux patients âgés souffrant de dépression.

What is already known about the topic?

- Depression is a common syndrome in the elderly population and has a significant impact in terms of mortality, morbidity, functional decline, quality of life and institutionalization. It is, however, largely underdiagnosed and undertreated.

What does this article bring up for us?

- Le défi principal est de poser le diagnostic de la dépression chez la personne âgée. Il existe ensuite plusieurs approches non pharmacologiques efficaces, parfois très simples, pour rendre leur élan vital aux patients âgés souffrant de dépression.

Louvain Med 2019; 138 (10): 585-590

MOTS-CLÉS ▶ Dépression, personne âgée, présentation clinique, revalidation cognitive

INTRODUCTION

La dépression est une pathologie importante chez la personne âgée de par sa fréquence et ses conséquences tant au niveau individuel que familial et sociétal. Or, elle reste un syndrome gériatrique souvent sous-diagnostiqué et sous-traité (1). Cet article résume les interventions de différents orateurs lors de la 20ème Journée de Gériatrie organisée par le service de Gériatrie du CHU UCL Namur le 21 mars 2017 à propos des spécificités cliniques de la dépression chez la personne âgée.

À l'échelle mondiale, un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) mentionne que la dépression toucherait 4.4% des personnes dans le monde quel que soit leur sexe ou leur âge, soit environ un total de 300 millions de personnes. La prévalence observée sur le continent européen se situe dans cette moyenne (2). Un effet de genre est observé, les femmes étant plus touchées que les hommes. La prévalence est plus importante chez la femme que chez l'homme. La prévalence augmente progressivement avec l'âge pour atteindre un pic vers l'âge de 60-64 ans au moment du passage à la retraite, avant de décroitre légèrement (3). Toutefois, dans ce rapport, pour les tranches d'âge les plus élevées, les données regroupent sans distinction des tranches d'âge très différentes comme, par exemple, le regroupement des 65 à 70 ans et les 80 à 85 ans qui vivent pourtant des réalités bien différentes de par leur niveau de fragilité et leur état fonctionnel. En Belgique, la prévalence de la dépression est de 15 % (tout âge confondu) et atteint 19 % pour les personnes âgées de 75 ans ou plus (4). Les femmes y présentent également davantage de troubles dépressifs que les hommes. Les taux observés dans ces différents rapports sont à nuancer et peuvent être influencés par de nombreux déterminants de la santé mentale dont des éléments individuels (par exemple, le niveau de scolarité), culturels, économiques (par exemple, le revenu moyen), les politiques nationales, des facteurs environnementaux et/ou sociaux (par exemple, le taux de chômage). Nous ne les développerons pas dans cet article. L'enquête de santé de l'Institut Scientifique de Santé Publique paru en 2013 identifie, par exemple, un lien inverse clair entre le niveau de scolarité et la prévalence de la maladie.

L'impact de la dépression peut être évalué en utilisant différents critères et en particulier le niveau d'incapacité qu'elle engendre. L'outil YLD (*Years Lost due to Disability*) de l'OMS mesure le nombre d'années perdues liées à une incapacité. En Europe, la dépression est responsable de 5.6% des YLD (tout âge confondu) et de 3.2 % au-delà de 70 ans. L'impact relatif des autres pathologies (cardiovasculaires, oncologiques, …) explique certainement en partie cette réduction relative après 70 ans. Une autre conséquence de la dépression peut être évaluée par l'incidence du suicide. En Belgique, il était en 2012 de 14/100 000 habitants ce qui place notre pays en tête de tous nos voisins européens (5). L'incidence du suicide est près de trois fois supérieure chez l'homme comparé à la femme. Le taux de suicide réussi augmente avec l'âge, en particulier chez les hommes. Après un premier pic autour de 30 ans, la mortalité par suicide augmente à nouveau après 65 ans. Le suicide occupe la neuvième place dans les causes de décès entre 65 et 84 ans alors qu'il occupe la seconde place pour les 15-24 ans (6).

En Belgique, une personne âgée de plus de 75 ans sur 4 consomme un antidépresseur et le nombre de doses quotidiennes délivrées est supérieur à la moyenne européenne (66.7 Defined Daily Dose/1000 personne par jour *versus* 61.3) (7). Cette consommation est même plus importante en Wallonie que dans les deux autres régions et augmente au fil des années à l'image des principaux pays européens (8). Chez les patients de plus de 75 ans, la consommation de tranquillisants ou somnifères est étonnamment plus élevée que celle des antidépresseurs (35 % *versus* 12.5 %) qui est elle-même plus élevée que le soutien psychothérapeutique (7.5 %) alors que les recommandations de bonne pratique mettent en garde quant aux effets indésirables médicamenteux plus fréquents (9). L'impact financier est potentiellement important. Par exemple, la duloxetine occupait en 2015 la dixième place des médicaments situés dans le top 10 du coût le plus élevé des médicaments remboursés en Belgique, comme certains inhibiteurs de la pompe à proton (8).

Suite à ces différents éléments, nous souhaitons sensibiliser le lecteur aux différentes formes possibles de présentation clinique de la dépression de la personne âgée en l'aidant à distinguer les symptômes d'autres questions liées au vieillissement, tout en encourageant le recours à des traitements non-pharmacologiques. L'approche médicamenteuse dans ses aspects spécifiques à la personne âgée n'est donc pas abordée.

LES PRÉSENTATIONS CLINIQUES DE LA DÉPRESSION DE LA PERSONNE ÂGÉE

Les critères diagnostiques conventionnels de la dépression de la personne âgée sont identiques au sujet jeune, mais ce sont surtout l'atypie et le caractère polymorphe des présentations qui doivent attirer l'attention du clinicien. Le projet COME-ON (10) a encore récemment mis en évidence que la dépression reste méconnue et difficilement appréhendée par les soignants de première ligne en maison de repos et de soins. Les questions et pertes liées au vieillissement (les deuils par exemple), l'exposition à la polymédication, la présence de multiples comorbidités peuvent brouiller les pistes. Par exemple, et de manière imagée, une personne âgée qui pleure ne souffre pas nécessairement de dépression et le fait qu'elle puisse rire n'exclut pas ce diagnostic.

D'après le DSM IV (11) ou V (12), la dépression majeure se définit par la présence d'au moins 5 symptômes parmi les 9 suivants : une humeur dépressive (tristesse, pessimisme permanent, morosité), une aboulie ou anhédonie (perte d'intérêt ou de plaisir), une perte ou un gain de poids significatif avec perte d'appétit, une insomnie ou hypersomnie (typiquement le réveil précoce et non le trouble de l'endormissement), une agitation ou

un ralentissement psychomoteur, un sentiment de fatigue (spécifiquement majoré le matin, s'améliorant en cours de journée), un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, une indécision ou une diminution de la capacité de concentration et la présence de pensées morbides récurrentes (que les idéations soient passives, actives non scénarisées, actives scénarisées confiées ou non). De plus, ces symptômes ne doivent pas répondre aux critères d'épisodes mixtes (troubles bipolaires). Ils doivent induire une souffrance ou une altération du fonctionnement. D'autres symptômes peuvent être associés sans être indispensables au diagnostic : idées de ruine, isolement, somatisation, agressivité, sentiment d'incurabilité, baisse de libido.

La dépression mineure correspond à la présence de 3 ou 4 de ces critères durant une période supérieure à 2 semaines alors que la dysthymie correspond à la présence de 2 symptômes parmi les 9 évoqués plus haut pendant une durée de deux ans ou plus.

Le trouble dépressif majeur est la forme qui altère le plus le pronostic fonctionnel et vital, mais la dépression mineure est la forme la plus fréquente chez le sujet âgé, principalement en institution.

De manière concrète, l'échelle *Geriatric Depression Scale* ou GDS a été développée pour améliorer le dépistage du syndrome. Sa forme initiale comporte 30 items (13), mais des versions courtes de 4 à 15 items ont également été proposées. Son usage, sa pertinence et son impact sur le patient restent encore beaucoup discutés.

Chez la personne âgée, c'est le caractère polymorphe de la présentation de la dépression qui pose des difficultés diagnostiques (Tableau 1). Voici quelques formes stéréotypées de dépression, sachant que leurs différentes caractéristiques peuvent se recouper. La *dépression mélancolique* inclut une douleur morale insupportable, une prostration et un mutisme pouvant évoquer un syndrome de glissement. Elle est souvent accompagnée d'un état d'opposition massive (comportement régressif, refus alimentaire absolu) ou au contraire d'une agitation et de troubles du comportement. Elle entre souvent dans le cadre de troubles bipolaires (syndrome maniaco-dépressif) et impose une hospitalisation en urgence du fait du retentissement somatique rapide et du risque suicidaire majeur (vingt fois plus élevé que dans la forme classique). La *dépression hypochondriaque* est dominée par l'expression d'un mal-être physique : fatigue, douleurs tenaces, rebelles, diffuses, constipation, anorexie. Le patient est inquiet, revendicateur, polarisé sur lui-même et multiplie les consultations médicales par insatisfaction vis-à-vis des examens réalisés et des traitements prescrits. À l'extrême et rejoignant la forme mélancolique, le patient peut présenter un syndrome de Cotard qui correspond à un délire de négation d'organe (description de parties du corps ayant disparu ou pourri). Il rejoint la forme de dépression délirante. Les *dépressions délirantes* sont délicates car les symptômes dépressifs sont masqués par les troubles délirants. Ces derniers sont souvent congruents à l'humeur et peuvent être de différents types : délire d'incurabilité, délire de ruine, délire d'auto-accusation, délire persécutif (vol ou empoisonnement), délire de jalousie, ... Dans ces situations, le patient ne présente pas toujours d'antécédent pouvant faire évoquer une pathologie psychotique. Dans les *dépressions pseudo démentielles*, les troubles cognitifs sont au premier plan et sont améliorés par le traitement antidépresseur. L'évolution tardive est toutefois marquée par la survenue fréquente d'une démence authentique justifiant le suivi régulier de ces patients. À l'inverse, des symptômes dépressifs peuvent parfois survenir dans un contexte de troubles cognitifs. L'échelle de Cornell a été élaborée afin de faciliter le dépistage de la dépression chez des personnes dont le syndrome démentiel est déjà installé (14).

TABLEAU 1.

Critères de dépression	Caractéristiques plus spécifiques à la personne âgée	Diagnostic différentiel
Humeur dépressive	Parfois absente	Deuil
Aboulie ou anhédonie	A différentier de la perte des capacités fonctionnelles	Apathie en cas de cérébro-lésion
Variations de poids	Perte de poids avec perte d'appétit et gain de poids plus rare	Cancer, maladie inflammatoire ou infectieuse, trouble hormonal
Troubles du sommeil	réveil précoce, plus rarement hypersomnie	Trouble du sommeil isolé
Troubles psychomoteurs	agitation ou ralentissement	Troubles neurocognitifs
Fatigue	Attribuée au vieillissement	Cancer, maladie inflammatoire ou infectieuse, trouble hormonal
Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité	Souvent présent	Maltraitance
Indécision ou diminution de la capacité de concentration	Troubles attentionnels plus fréquents avec l'âge	Troubles neurocognitifs
Pensées morbides récurrentes	À différencier des questions existentielles	Comorbidités sévères (insuffisance cardiaque, cancer, …)

Les *dépressions hostiles* sont dominées par des troubles du comportement avec hétéro - et auto-agressivité, violence verbale, violence physique, négligence, comportements passifs agressifs, harcèlement. En pratique, des changements importants et récents du comportement doivent faire évoquer le diagnostic de dépression. Les complications les plus fréquentes de cette forme sont l'éloignement ou la maltraitance familiale ou institutionnelle, notamment par le biais de la sédation et de la contention physique. Dans la *dépression anxieuse*, le tableau anxieux est prédominant. Un évènement déclenchant est fréquemment à la base d'accès itératifs d'angoisse, d'inquiétude permanente, souvent à la base d'une inhibition avec dépendance vis-à-vis de l'entourage et associé à des surconsommations (alcool, benzodiazépine). En pratique, la survenue de symptômes anxieux chez une personne qui n'a jamais été anxieuse doit alerter le clinicien et faire évoquer ce diagnostic. La *dépression conative* est centrée sur la démotivation et engendre un désengagement affectif et relationnel, une négligence, une apathie et un tableau de dépendance croissante.

Une mise au point anamnestique et clinique exhaustive s'impose dans tous les cas car les troubles dépressifs peuvent être secondaires à une pathologie organique (maladie de Parkinson, cancer, dysthyroïdie, carence vitaminique, …) ou à des médications (corticoïdes, neuroleptiques, opioïdes, antiarythmiques, …). Signalons que malheureusement, il n'est parfois pas possible de repérer formellement ou d'éliminer le facteur déclenchant.

La consommation régulière d'alcool masque quant à elle le syndrome dépressif. S'il ne faut pas confondre la labilité émotionnelle du consommateur régulier avec une dépression, une consommation compulsive avec phases aigues d'intoxication doit faire évoquer un syndrome dépressif. Il est nécessaire d'attendre au moins deux semaines de sevrage pour évaluer la persistance des signes et pouvoir poser le diagnostic de dépression. La pharmacocinétique des antidépresseurs étant modifiée par une consommation régulière d'alcool, ces médicaments devraient donc être évités et le cas échéant, prescrits de façon précautionneuse dans cette situation.

Le deuil est également une situation dans laquelle poser un diagnostic de dépression est délicat. Notion introduite par Sigmund Freud, le deuil comprend l'ensemble des réactions physiques, psychologiques, affectives et comportementales consécutives à toute perte significative, qu'il s'agisse d'un être humain ou non. Il existe une controverse actuellement quant aux limites temporelles ou critères permettant de distinguer une réaction physiologique à la perte d'un être ou d'un objet cher, éventuellement longue et intense, d'un deuil pathologique. Il convient de prendre en compte les facteurs culturels, sociaux et confessionnels de la personne endeuillée ainsi que les circonstances de la perte et les liens qui unissaient la personne endeuillée et la personne disparue. Toutefois, un envahissement de toute la sphère psychique du sujet avec un retentissement sur son fonctionnement doit être un signe d'alarme. La classification du deuil pathologique dans les troubles dépressifs ou dans les troubles de l'adaptation est un élément qui reste débattu.

ENJEUX EXISTENTIELS AU GRAND-ÂGE OU DÉPRESSION ?

Des signes tels qu'un sentiment d'indignité, d'insuffisance, des troubles mnésiques allégués, le développement d'une dépendance, des angoisses de mort et de solitude peuvent constituer des indices de la dépression du sujet âgé.

Toutefois, ces mêmes signes peuvent faire partie d'un cheminement propre au grand âge.

Les personnes âgées, ou très âgées (que l'on pourrait définir comme ayant dépassé son espérance de vie à la naissance, soit 84 ans pour la femme et 79 pour l'homme), peuvent être confrontées à de multiples stéréotypes. Elles se retrouvent affublées (parfois par eux-mêmes) d'appellations plus ou moins bienveillantes : « l'oublié de Dieu et des hommes, le vétéran, le fossile, le survivant, le rescapé, le collector, le vestige ».

Être âgé c'est faire doublement l'expérience de la solitude. D'une part, c'est être sans compagnie, isolé, et d'autre part c'est être unique, témoin d'un passé parfois lointain. Tous les patients très âgés sont traversés par cette interrogation essentielle : « Pourquoi ou Pour Quoi suis-je encore en vie ? ». Il existe deux manières d'y répondre. La première renvoie aux origines ou aux causes en répondant au pourquoi. Les réponses suivantes sont donc possibles : vous aviez une bonne hygiène de vie, vous vivez dans un lieu adapté avec des soins appropriés, vous avez un bon patrimoine génétique. La seconde réponse renvoie à la finalité, à une projection vers le futur : quel sens mettre dans cette vie ? C'est le temps du récit ultime qui permet d'organiser la pensée de la mort. Il apparait ici des temporalités différentes qui peuvent entrer en tension. Les personnes âgées sont en quelque sorte « des arpenteurs du temps » car elles ont simultanément tous les âges, actuels et précédents, et les traversent constamment afin de s'organiser progressivement et aborder leur dernier chantier, celui de leur mort. Elles ont aussi un rapport au temps différent du nôtre, soignants, car il est libéré de la contrainte qui marque notre activité professionnelle. Elles peuvent revisiter toutes les périodes de leur vie (« temps circulaire ») et voyager à leur rythme à l'intérieur d'elles-mêmes (« temps dilaté »). Afin que le fruit de ces voyages soit digne de témoignage, il faut un témoin, un récipiendaire qui soit à l'écoute. N'oublions donc pas ces personnes du grand âge que nous stigmatisons d'oublier tout. N'oublions pas de les écouter !

Notre positionnement en tant que soignant ou que proche peut également influencer la santé mentale de nos aînés. À ce niveau le défi est de maintenir, d'encourager la personne âgée comme un sujet autonome, producteur et propriétaire de ses désirs et non d'en faire un objet de soins, dépendant, pour lequel les autres décident. À titre d'exemple, la terminologie utilisée pour le choix d'un lieu de vie peut être révélatrice. Un « maintien au domicile ou un placement en maison de repos » suppose un objet de

soin passif. *A contrario*, le « soutien à domicile ou l'accueil en maison de repos » sous-entend un sujet autonome et décideur.

Toutes ces questions sont donc inhérentes aux transitions à travers les âges et doivent être différenciées de l'état dépressif en y intégrant une vision globale de la personne, des facteurs contextuels dans lesquels elle évolue et du positionnement pris par l'entourage familial ou les soignants.

EXEMPLES D'AIDES NON MÉDICAMENTEUSES

Les syndromes dépressifs sont la plupart du temps réversibles. Ils nécessitent, surtout dans les formes majeures, une prescription médicamenteuse qui tienne compte des particularités pharmacodynamiques liées au vieillissement conjuguée à une approche psychothérapeutique. Si le soutien psychosocial, qu'il soit familial, de proches ou intergénérationnel, est un des éléments de soutien de la personne âgée, une série d'autres approches non médicamenteuses ont fait leur preuve dans le traitement de la dépression de la personne âgée dont la psychothérapie conventionnelle, la thérapie interpersonnelle, la thérapie cognitive et comportementale, la thérapie de résolution de problèmes, les séances d'exercices seuls ou combinés, … (15-18). Plus récemment d'autres courants ont testé la place de la luminothérapie, la musicothérapie, la naturopathie ou même des approches incluant l'animal de compagnie (19). Nous abordons ici, sans être exhaustif, quelques approches thérapeutiques non pharmacologiques innovantes abordées dans le cadre du colloque.

Les ruminations mentales sont un phénomène clé dans la dépression. Il s'agit de toutes ces pensées qui nous occupent la tête (regrets d'hier et craintes de demain) et nous empêchent de profiter de l'instant présent. Elles sont favorisées par un mode de pensée abstrait, évaluatif, analytique, qui cherche les causes et les conséquences d'une expérience. Ce mode est habituellement contrebalancé par un mode concret, expérientiel, qui cherche les moyens d'action et les solutions possibles et est centré sur le présent. Ce dernier mode est dépendant de nos capacités cognitives et en particulier de nos fonctions exécutives, permettant de mettre en place des comportements adaptés par la planification de ceux-ci, la recherche en mémoire, la génération de solutions et l'inhibition d'actions non pertinentes ou de comportements jugés mal adaptés. On peut dès lors comprendre que l'altération d'au moins l'une de ces fonctions favorise et entretient les affects dépressifs. La compréhension par le patient et son entourage de ces mécanismes (dans le cadre des pathologies neuro-cognitives notamment) sera donc un point essentiel pour permettre l'adaptation évoquée plus haut et donner les moyens de compenser la fonction cognitive endommagée. Plus concrètement des techniques d'aides avec le patient comme la génération d'idées (solutions, idées de choses à faire, actions à initier, etc.) lui permettront de sortir du cercle vicieux des ruminations. En outre, les techniques de pleine conscience ont fait leurs preuves quant aux effets bénéfiques de la capacité à se centrer sur l'instant présent (focalisation sur la tâche en cours versus sur des distracteurs et/ou interférences internes comme des ruminations).

Une autre facette capitale de la dépression est la désactivation comportementale qui est également un symptôme clé de l'apathie rencontrée chez les patients cérébro-lésés (tant dans les troubles focaux comme les AVC et traumatismes crâniens que dans les maladies neuro-dégénératives telles la maladie de Parkinson, par exemple) (16). On touche à la dimension motivationnelle et aussi émotionnelle des perturbations des fonctions exécutives. La mise en évidence de ce qui fait sens pour le patient (ré-envisager la motivation en fonction des ressources cognitives disponibles), ce qui le valorise sera un point clé dans la prise en charge de ce symptôme qui ne pourra pas faire l'objet de prise en charge identique à celle du jeune adulte.

Enfin, la littérature tend à démontrer un effet bénéfique de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif et donc sur les capacités à adapter ses comportements. Les preuves d'efficacité restent difficiles à rassembler (20, 21). L'activité physique mérite une attention certaine chez la personne âgée tant dans un objectif de prévention que d'accompagnement dans le cadre de troubles cognitifs déjà établis ou de modalité thérapeutique (22).

CONCLUSION

Le diagnostic de dépression est délicat chez la personne âgée en raison de sa présentation polymorphe et des nombreux facteurs interférants. Toutefois, il est dangereux ou risqué de la réduire à un diagnostic d'exclusion pour deux raisons : elle peut coexister avec une pathologie organique (dépression secondaire), inflammatoire ou cancéreuse par exemple, dont l'existence n'est donc pas exclusive. Ensuite, c'est prendre le risque d'un retard de prise en charge alors qu'il s'agit d'une affection curable dans la plupart des cas, même au grand âge, et que son retentissement sur la qualité de vie du patient et de ses proches est majeur. Face aux plaintes de nos aînés, il nous appartient d'abord de cultiver les moments précieux durant lesquels nous sommes à l'écoute et bienveillants. Ensuite, certaines techniques cognitives permettront de contrer les ruminations mentales et la désactivation comportementale, deux facettes-clés de la dépression. Enfin l'exercice physique est à promouvoir tant pour ses bénéfices somatiques que fonctionnels et exécutifs. Il existe donc plusieurs pistes pour rendre élan vital et énergie aux patients âgés avant de penser qu'il n'y a plus rien à faire comme ils nous le disent parfois eux-mêmes.

RÉFÉRENCES

1. Pinquier C, W. N. (2003). Le diagnostic d'une dépression chez la personne âgée. La Revue de Gériatrie, 28(10), pp. 837-842.
2. OMS. (2017). Depression and other common mental disorder, Global Health Estimates.
3. OCDE. (s.d.). Health statistics. Récupéré sur http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm
4. Institut scientifique de santé publique. (2013). Enquête de santé.
5. OCDE. (2012). Health Data .
6. Cellule observation de la santé, d. s. (2016). Tableau de bord de la Santé en province de Namur2016: Observations et diagnostics. Namur.
7. Vrijens F, R. F. (2012). La performance du système de santé belge. Rapport 2012. Health Services Research.
8. RIZIV-INAMI. (s.d.). Récupéré sur Pharmanet: https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/pharma_tableau_de_bord_rapport_2014.pdf
9. Haute Autorité de Santé. (2017). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte, recommandation de bonne pratique. France.
10. Anrys P, S. G. (2016). Collaborative approach to Optimise MEdication use for Older people in Nursing homes (COME-ON): study protocol of a cluster controlled trial. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV-TR. Implement Sci, 35.
11. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV-TR.
12. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
13. Brink TL, Y. J. (1982). Screening tests for geriatric depression. Clinical Gerontologist, pp. 37-44.
14. Alexopoulos GS, A. R. (1988). Cornell Scale for depression in dementia. Biological Psychiatry, pp. 271-84.
15. Sukhato K, L. M. (2017). Efficacy of home-based non-pharmacological interventions for treating depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. 7(7).
16. Gobiet, P. (2015). Une si longue vie, comprendre et accompagner le très grand âge. Mardaga.
17. Frost R, B. Y. (2018). Non-pharmacological interventions for depression/anxiety in older adults with physical comorbidities affecting functioning: systematic review and meta-analysis.
18. Li C, J. S. (2019). Intergenerational relationship, family social support, and depression among Chinese elderly: A structural equation modeling analysis.
19. Farah WH, A. M.-G. (2016). Non-pharmacological treatment of depression: a systematic review and evidence map. 21(6).
20. Krogh J, H. C. (2017). Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ Open.
21. Lanctot, K. L.-O. (2017). Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. Alzheimers Dement, 1(84-100).
22. Murri MB, E. P. (2018). Physical exercise for late-life depression: Effects on symptom dimensions and time course. J Affect Disord, 65-70.

AFFILIATIONS

1. Service de Médecine Gériatrique, CHU UCL Namur, Yvoir ; Institut recherche santé et société, UCLouvain
2. Psychological Sciences Research Institute, UCLouvain
3. Psychologue spécialisé dans l'accompagnement des personnes âgées

CORRESPONDANCE

Dr. FRANÇOIS-XAVIER SIBILLE

CHU UCL Namur – site Godinne

Service de Médecine Gériatrique

Avenue Gaston Thérasse, 1

B-5530 Yvoir

E-mail : francois-xavier.sibille@uclouvain.be

Impact du système d'autosurveillance Freestyle Libre sur l'équilibre diabétique et la qualité de vie

Margarita Goula, Marie Strivay, Vincianne Thielen

Dans le cadre du suivi d'un patient diabétique, l'autosurveillance glycémique est utile, voire nécessaire si le diabète est traité par injections multiples d'insuline. Des nouvelles méthodes ont été développées, parmi lesquelles le système Freestyle Libre (sFL), utilisant la technologie Flash de mesure de glucose sans prélèvement capillaire. Nous avons évalué le bénéfice de l'utilisation du sFL au niveau du contrôle glycémique et du confort de vie. Une augmentation du nombre de mesures réalisées par les patients avec le sFL a été confirmée. Une amélioration a été démontrée sur le taux de l'HbA1c et les paramètres évaluant la qualité de vie. Des études plus larges devraient être planifiées, afin de confirmer d'avantage le potentiel de l'usage du sFL chez les patients diabétiques.

Impact of Freestyle Libre flash glucose monitoring system on glycemic control and quality of life

The self-monitoring of glucose values is deemed necessary in diabetic patients to achieve a better glycemic control while avoiding hypoglycemias. New technologies have been devel-oped, such as the Freestyle Libre (sFL), a flash glucose monitoring system whose impact on better glycemic control and improved quality of life must still be assessed. This study confirmed the significant rise in the frequency of self-monitored glucose tests performed when using the sFL, in comparison with baseline, thereby resulting in an improvement in glycemic control and various quality of life features. Larger studies are required to elucidate the potential benefits gained by using sFL in blood glucose self-monitoring by diabetic in a larger scale.

KEY WORDS

Diabetes, glucose monitoring, flash technology

INTRODUCTION

Le maintien d'un bon équilibre glycémique est l'objectif principal dans la prise en charge du diabète : il a été démontré que l'obtention d'une moyenne glycémique proche de la normale permet de retarder l'apparition ou de ralentir la progression des complications micro- et macrovasculaires dans le diabète de type 1, comme dans le type 2 (1,2). Pour obtenir un tel contrôle de la glycémie, la mesure régulière du taux de glucose est utile. Cette auto-surveillance glycémique (ASG) est même indispensable chez les diabétiques traités par insulinothérapie intensive (3 à 4 injections quotidiennes d'insuline ou utilisation d'une pompe à insuline).

Une des contraintes majeures des patients diabétiques est la nécessité de se piquer le bout du doigt pour mesurer leur glycémie, plusieurs fois par jour, tous les jours de l'année. La douleur, bien que modérée, est de moins en moins supportée au long cours, du fait de la répétitivité du geste. Par conséquent, certains patients pratiquent une ASG insuffisante, ce qui contribue à un déséquilibre du diabète. Le système non-invasif Freestyle Libre (sFL) utilise la technologie Flash de mesure de glucose sans prélèvement capillaire. La fiabilité des résultats du système Freestyle Libre, en comparaison avec l'ASG conventionnelle a aussi été examinée et vérifiée (à l'exception du premier jour de pose du capteur) (3).

Alors que nous débutions cette nouvelle technique d'autosurveillance pour nos patients, nous avons souhaité évaluer l'impact sur le contrôle glycémique mais également sur la qualité de vie et la peur des hypoglycémies (supposées être améliorées par une technologie indolore, facilitant l'autosurveillance et donc l'autogestion).

Louvain Med 2019; 138 (10): 591-596

MOTS-CLÉS ▶ Diabète, autosurveillance glycémique, technologie flash

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique académique (non commerciale, non interventionnelle), incluant 53 patients diabétiques âgés de plus de18 ans, avec un diabète diagnostiqué depuis plus d'un an, traités par insulinothérapie basal-bolus par multiples injections ou par pompe. L'objectif de l'étude était d'évaluer le bénéfice de l'utilisation du sFL au niveau de la gestion quotidienne des glycémies, du traitement insulinique et du confort de vie. L'observation a eu une durée totale de 12 mois.

L'étude comportait trois visites : à l'inclusion, à 6 et à 12 mois. Après recueil des données démographiques et médicales, le nombre des mesures glycémiques effectuées par jour, le nombre d'hypoglycémies sévères, ainsi que le taux d'HbA1c ont été recueillis à chaque visite ; les patients ont également rempli plusieurs questionnaires à chaque visite.

Trois questionnaires ont été utilisés :

- SF36 (*Medical Outcome Survey 36-Item Short Form*), qui évalue la qualité de vie (l'impact du diabète sur la vie quotidienne des patients de leur propre point de vue). C'est un questionnaire générique, mais un instrument souvent utilisé dans la littérature (4).
- PAID-5 (*Problem Areas In Diabetes – Short Form of diabetes related emotional distress*) (5), qui évalue le bien-être psychologique.
- HFS-W (version plus courte que le *Hypoglycemia Fear Survey*), qui évalue la peur de l'hypoglycémie ; la sub-échelle W (*worry* - anxiété) a été utilisée, sa fiabilité étant comparable au HFS-II (6).

Tous les participants ont signé le consentement éclairé.

RÉSULTATS

Cinquante-trois patients ont été inclus dans l'étude, d'octobre à décembre 2016. Parmi ces patients, 2 ont quitté l'étude avant l'évaluation des 6 mois et 3 entre 6 et 12 mois. 3 patients ont quitté l'étude à cause du placement d'un CGM couplé à la pompe, 1 patient a arrêté le sFL à cause d'une réaction allergique. Un patient a été exclus par manque de données de suivi.

Les caractéristiques de nos patients au moment de l'inclusion dans l'étude sont détaillées dans le Tableau 1.

TABLEAU 1. Caractéristiques de la cohorte

	Moyen	SD
Age (ans)	45	15,8
IMC (kg/m²)	25,74	3,76
Durée du diabète (ans)	20,64	12,55
HbA1c (%)	8,13	1,42

	Catégories	Fréquence	%
Sexe (H:homme – F:femme)	H	31	58,5
	F	22	41,5
Age (ans)	<=45	26	49,1
	> 45	27	50,9
Type du diabète	Diabète type 1	43	81,13
	Diabète type 2	8	15,10
	Diabète secondaire	2	3,77
Type d'insulinothérapie	Insulinothérapie intensive (basal+prandial)	38	71,69
	Insulinothérapie fonctionnelle (IF)	6	11,32
	Pompe	9	16,98
Complications micro-vasculaires	Rétinopathie diabétique	18	33,96
	Néphropathie diabétique	11	20,75
	Polyneuropathie diabétique	14	26,41
Complications macro-vasculaires	Coronaropathie	6	11,38
	AVC - AIT	0	0
	Artériopathie périphérique / oblitérant	6	11,32

ÉVOLUTION DU NOMBRE DES MESURES GLYCÉMIQUES RÉALISÉES PAR JOUR

Le nombre des mesures glycémiques réalisées par jour est plus que doublé avec le système sFL : il passe de 4,12 mesures par jour avant l'inclusion (mesures au bout du doigt) à 8,97 mesures « flash » à 6 mois, et 9,4 mesures à 12 mois. Cette augmentation est différente selon les taux initiaux d'HbA1c : en effet, elle augmente d'avantage chez les patients présentant une HbA1c<=7,5% à l'inclusion (de 4,15 mesures/jour à 11,7 après 6 mois et à 12,15 après 12 mois), comparativement aux patients avec une HbA1c>7,5% à l'inclusion (de 4,11 mesures glycémiques/jour au début, à 6,96 après 6 mois et à 7,37 après 12 mois). (Tableau 2)

TABLEAU 2. Évolution du nombre des mesures glycémiques réalisées par jour à 0, 6 et 12 mois (M0, M6 et M12 respectivement)

		Nombre de mesures glycémiques/jour (M0)		Nombre de mesures glycémiques/jour (M6)		Nombre de mesures glycémiques/jour (M12)	
	N	Moyen	SD	Moyen	SD	Moyen	SD
HbA1c (%) <=7,5	20	4,15	1,63	11,7	9,62	12,15	11,56
HbA1c (%) >7,5	27	4,11	1,33	6,96	4,11	7,37	4,88
Total	47	4,12	1,45	8,97	7,31	9,4	8,62

ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES LIÉS AU DIABÈTE

On note une amélioration non significative de l'HbA1c globale au cours des 12 mois de l'étude (Tableau 3). Comme constaté pour le nombre de mesures glycémiques (déjà présenté au Tableau 2), la modification de l'HbA1c est différente selon le taux de départ. Les patients ayant une HbA1c<=7,5% à l'inclusion présentent une légère augmentation (de 6,96% à M0, à 7,15% à 6 mois et à 7,31% à 12 mois (p=0,141). Par contre, les patients qui ont commencé avec une HbA1c>7,5% présentent une diminution progressive de l'HbA1c au cours de l'étude (de 8,37% à M0, à 8,29% à 6 mois et 8,04 % à 12 mois). Si on exclut de notre analyse les 2 patients présentant des taux extrêmes d'HbA1c de départ (>11%), l'amélioration de l'HbA1c au cours des 12 mois devient statistiquement importante (p=0,035) (Tableau 4).

En ce qui concerne les hypoglycémies sévères, il n'y a pas de différence constatée au niveau de la fréquence, tout en gardant à l'esprit que les patients rapportent très peu d'évènements.

TABLEAU 3. Comparaison des valeurs moyennes et SD à 0, 6 et 12 mois (M0, M6 et M12 respective-ment)

	M0			M6			M12			Friedman Test
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	P
IMC (kg/m²)	49	25,74	3,76	44	26,03	3,66	41	26,05	3,37	0,694
HbA1c (%)	53	8,13	1,42	52	7,95	1,24	48	7,92	1,26	0,764
Nombre de mesures glycémiques / jour	52	4,12	1,45	50	8,97	7,31	47	9,4	8,62	0,000
A quelle valeur (mg/dl) le patient ressent-il l'hypoglycémie ?	35	62,94	14,00	30	59,90	12,88	34	57,85	12,38	
Nombre d'hospitalisations lors des 12 derniers mois à cause d'une hypo	53	0,08	0,27	51	0,04	0,20	47	0,00	0,00	
Nombre de comas hypoglycémiques lors des 12 derniers mois	52	0,06	0,24	51	0,04	0,20	47	0,00	0,00	
Nombre de fois ou le patient a eu besoin de l'aide d'un tiers à cause d'un hypo lors des 12 derniers mois	52	0,54	1,88	51	0,14	0,49	47	0,02	0,15	

TABLEAU 4. Évolution de l'HbA1c dans les 2 groupes à 0, 6 et 12 mois (M0, M6 et M12 respective-ment)

HbA1c (%)	M0			M6			M12			Friedman Test
	N	**M**	**SD**	**N**	**M**	**SD**	**N**	**M**	**SD**	**P**
HbA1c (%) <=7,5	18	6,9667	,51791	18	7,1556	,84312	18	7,3167	,90049	0,141
HbA1c (%) >7,5	27	8,7370	,74635	27	8,2926	,84075	27	8,0481	,91793	0,035
Total	53	8,13	1,42	53	7,95	1,24	53	7,92	1,26	0,764

ÉVOLUTION DU BIEN-ÊTRE GÉNÉRAL DES PATIENTS

Concernant la qualité de vie (QdV), l'ensemble des paramètres de santé générale (santé physique et mentale) sont élevés tout au long de la durée de l'étude. Ces paramètres lors des 12 mois de l'étude sont stables. Aucun score n'a été amélioré de façon significative: Score Physique PCS de 82,05 au départ à 77,28 à 12 mois (p=0,265) ; Score Mental MCS de 76,43 à 70,22 (p=0,404).

La détresse émotionnelle liée au diabète (questionnaire PAID-5) est stable. La diminution du stress lié au diabète n'est pas importante (p=0,122).

Concernant l'évaluation de la peur d'hypoglycémie (questionnaire HFS-W), nous pouvons aussi constater une tendance positive, mais non significative (p=0,989).

DISCUSSION

L'étude a été mise en place afin d'évaluer le bénéfice de l'utilisation du système Freestyle Libre (sFL), tant au niveau de la gestion quotidienne des glycémies que du confort de vie. Il faut souligner qu'il s'agit d'une cohorte représentant la vie réelle : le seul critère de sélection des patients était d'ordre « administratif » (accès au remboursement selon la réglementation en Belgique), sans critères d'exclusion (type de diabète, traitement ou équilibration diabétique de départ).

La première étude réalisée afin d'évaluer l'efficacité du sFL dans l'amélioration du contrôle glycémique a été IMPACT (7). Beaucoup d'autres études ont suivi, évaluant le contrôle glycémique (8-11), le temps passé en hypoglycémie (9), l'augmentation de la fréquence de l'autosurveillance glycémique (10), la fiabilité (3) ou la satisfaction du traitement (12). Seulement un nombre limité d'études évalue l'impact du sFL sur les paramètres de la qualité de vie (13,14). On peut mentionner la revue réalisée par l'Institut Norvégien de Santé Publique et publiée en 2017 : l'augmentation de la satisfaction du traitement a été confirmée, ainsi que la diminution du temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie sévères. Par contre le taux d'HbA1c et le niveau de qualité de vie n'ont pas été améliorés de façon significative (14).

On retrouve l'augmentation du nombre de mesures glycémiques réalisées avec le sFL, comme démontré dans d'autres études (10). Avant l'inclusion dans l'étude, le nombre de mesures glycémiques était pratiquement identique dans les 2 sous-groupes de patients déterminés par une HbA1c initiale supérieure ou inférieure à 7,5% (4 mesures par jour). Les 2 groupes ont augmenté leur autosurveillance glycémique mais c'est le groupe le mieux équilibré au départ qui a le plus augmenté sa surveillance (11 à 12 mesures par jour, contre 7 à 8 mesures dans le groupe moins bien équilibré au départ). Une explication pourrait être une fréquence plus élevée d'hypoglycémies dans le sous-groupe bien équilibré (le bon équilibre diabétique étant toujours lié avec un risque d'hypoglycémie plus élevé).

On retrouve une amélioration de la valeur d'HbA1c chez les patients moins bien équilibrés au départ (-0,68% à 12 mois), ainsi qu'une légère augmentation (non significative) de l'HbA1c dans le sous-groupe bien équilibré. Ces constatations sont compatibles avec les études de Oscarsson *et al* (9), Paris *et al* (15) et Gernay *et al* (16). Certaines études ont décrit une amélioration importante de l'HbA1c avec l'utilisation du sFL (10,11), mais d'autres ne montrent qu'une non-infériorité (temps passé en hypoglycémie diminué sans augmentation du taux de l'HbA1c) (4,5,9,14).

Concernant le groupe de patients bien équilibrés au départ, la légère augmentation d'HbA1c pourrait être attribuée à une diminution du temps passé en hypoglycémie. Ce paramètre n'a pas été évalué dans notre étude.

Les incidents liés à une hypoglycémie sévère sont très faibles, à l'initiation et au cours de l'étude, avec une diminution non significative de la fréquence après 12 mois (plusieurs de ces incidents sont à 0% après 12 mois).

Les patients ramènent des paramètres de santé générale (physique et mentale) globalement satisfaisants lors des 12 mois de l'étude. Le niveau de détresse émotionnelle (stress lié au diabète) est néanmoins en légère augmentation, surtout les premiers 6 mois de l'étude. Cela peut être lié au suivi plus intensif des glycémies par le sFL, ou au fait que le capteur est toujours visible par le patient et l'entourage, ce qui est un rappel constant et un signe extérieur de la maladie. Dans une étude réalisée en France (17), la qualité de vie était moins bonne chez les utilisateurs du sFL que dans le groupe contrôle : il a été supposé que la facilité de l'utilisation du sFL, et donc la multiplication des contrôles glycémiques, avec une tendance à ajuster les doses d'insuline à la moindre variation de glycémie,

pouvait avoir un effet délétère sur l'équilibre diabétique, mais également sur la qualité de vie. Certaines études décrivent une amélioration importante de la qualité de vie (10,13), mais la majorité démontre une augmentation de la satisfaction du traitement, sans modification de la qualité de vie (9,12,14).

La peur d'hypoglycémie n'est pas modifiée de façon importante dans notre étude ; une diminution non significative est pourtant observée, compatible avec des études précédentes (10).

Notre étude a bien sûr des limites : le petit nombre de participants, l'hétérogénéité du groupe et la petite durée de l'étude n'ont permis que peu de résultats significatifs. Le système sFL doit encore être évalué de manière plus solide pour les paramètres de la qualité de vie et de stress lié au diabète. Cela nécessite des études plus larges et prolongées, avec des patients plus sélectionnés (par exemple patients présentant une adhérence problématique pour l'autocontrôle, diabétiques récemment diagnostiqués, diabétiques présentant une mauvaise perception des hypoglycémies).

CONCLUSION

L'utilisation du système Freestyle Libre (sFL) pendant 12 mois par des patients diabétiques sous schéma insulinique intensif a permis à une augmentation significative de la fréquence des mesures glycémiques, ainsi qu'une amélioration du taux d'HbA1c chez les patients mal équilibrés au départ.

La tolérance au système est excellente (un seul patient de l'étude a arrêté pour cause de réaction locale).

En termes de qualité de vie, les résultats ne sont pas significatifs ; les tendances sont néanmoins positives, notamment concernant le stress lié au diabète et la peur des hypoglycémies. Un suivi plus rapproché des patients s'avère utile les six premiers mois pour les aider à gérer ce nouveau système de surveillance, qui peut être source de stress en début d'utilisation.

Des études prospectives contrôlées randomisées seront nécessaires afin de mieux démontrer l'impact du sFL sur les paramètres de qualité de vie au sens large.

RÉFÉRENCES

1. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/ EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016;39(5):686-93.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-12.
3. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015;17(11):787-94.
4. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE Open Med. 2016;4:2050312116671725. Published online 2016 Oct 4.
5. McGuire BE1, Morrison TG, Hermanns N, *et al*. Short-form measures of diabetes-related emotional distress: the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID)-5 and PAID-1. Diabetologia. 2010 Jan;53(1):66-9.
6. Graue M, Iversen M, Wentzel-Larsen T, *et al*. Assessing fear of hypoglycemia among adults with type 1 diabetes – psychometric properties of the Norwegian version of the Hypoglycemia Fear Survey II questionnaire. Norsk Epidemiologi 2013; 23 (1): 75-81.
7. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet. 2016 Nov 5;388(10057):2254-2263.
8. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes Ther. 2016;8(1):55-73.
9. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, *et al*. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. Diabetologia. 2018 Mar;61(3):539-550.
10. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2017;10:1-6.
11. Ish-Shalom M, Wainstein J, Raz I, Mosenzon O. Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients With Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device. J Diabetes Sci Technol. 2016;10(6):1412-1413.

12. H.Hanaire H, Haak T, Ajjan R, *et al*. Impact sur la qualité de vie, la fréquence de l'autosurveillance glycémique et la sécurité de la nouvelle technologie « FLASH » de mesure du glucose chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) sous insulinothérapie intensive. Diabetes & Metabolism 2016, vol.42, Sup.1, p.A91 (special issue : Résumés des communications du congrès annuel de la SFD).
13. Mitsuishi, S, Nishimura, R, Harashima, S *et al*. The Effect of Novel Glucose Monitoring System (Flash Glucose Monitoring) on Mental Well-being and Treatment Satisfaction in Japanese People with Diabetes. Adv Ther. 2018;35(1):72-80.
14. Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, *et al*. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2017 Aug 21. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-07.
15. Paris I, Henry C, Pirard F, *et al*. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. Endocrinol Diab Metab. 2018;1:e23.
16. Gernay MM, Philips JC, Radermecker RP, *et al*. L'apport du système FreeStyle Libre® dans la prise en charge du patient diabétique : Expérience au CHU de Liège. Rev Med Liege 2018 ;73 :11 :562-568.
17. Parquet A; (sous la direction de) Gambert Abdel Rahman C. Changement de comportement chez les familles d'enfants diabétiques traités par pompe utilisant le système d'autosurveillance glycémique continue « Freestyle libre » : étude pilote : Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine, présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2017 à Poitiers.

Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

AFFILIATIONS

CHR Citadelle Liège, Service d'Endocrinologie – Diabétologie, B-4000 Liège, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. MARGARITA GOULA

CHR Citadelle Liège
Service d'Endocrinologie – Diabétologie,
Bvd de 12ème de Ligne 1, 4000 Liège, Belgique
margarita.goula@chrcitadelle.be

Médecine interne et dermatologie

Evelyne Harkemanne [1], Mathieu Ziraldo[1], Camille Francès[2], Marie Baeck[1]

Internal medicine and dermatology

We herein report on the "Peau'se dermatologique" meeting held on June 3rd, 2019 in the Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, and focused on dermatological manifestations of systemic diseases. Professor Camille Francès, member of the Dermatology department at Hôpital Tenon in Paris, presented eight interesting clinical cases of systemic diseases with associated dermatological features.

KEY WORDS

Skin necrosis, aseptic abcess syndrome, IgG4-related disease, POEMS syndrome, H syndrome, Erdheim-Chester disease, ADA2 deficiency-related disorder

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 3 juin 2019 consacrée aux manifestations dermatologiques de certaines maladies systémiques. Le Professeur Camille Francès, membre du service de Dermatologie de l'Hôpital Tenon à Paris et responsable de tout le secteur de Dermatologie à orientation Médecine interne, nous a présenté une série de 8 cas cliniques de maladies de système avec manifestations dermatologiques.

Que savons-nous à ce propos ?

- La peau est un organe cible fréquent des maladies systémiques.
- Il est important de savoir reconnaître la présence de signes dermatologiques utiles au diagnostic de ces maladies de système.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article fait le point sur les pathologies systémiques à l'origine des nécroses cutanées.
- Il rappelle les caractéristiques cliniques de maladies de système rares avec manifestations cutanées tel que le POEMS syndrome et la maladie d'Erdheim-Chester.
- Il fournit un aperçu sur trois maladies de système récemment décrites : la maladie associée aux IgG4, le syndrome H et la maladie avec déficit en ADA2.
- Finalement, il redéfinit le concept de « syndrome des abcès aseptiques ».

What is already known about the topic?

- The skin is a significant target organ of systemic diseases.
- It is essential to recognize the dermatological signs of these systemic diseases, which may facilitate diagnosis.

What does this article bring up for us?

- This article reviews the systemic diseases causing skin necrosis.
- It recalls the clinical features of several uncommon diseases with dermatological manifestations such as the POEMS syndrome and Erdheim-Chester disease.
- It provides more insights into three newly described systemic diseases: IgG4-related syndrome, H syndrome and ADA2-deficiency-related disorder.
- It redefines the concept of "aseptic abcess syndrome"

Louvain Med 2019; 138 (10): 597-610

MOTS-CLÉS ▶ **Nécroses cutanées, Maladie associée aux IgG4, POEMS syndrome, Syndrome H, Maladie d'Erdheim-Chester, Maladie avec déficit en ADA2**

CAUSES SYSTÉMIQUES DE NÉCROSES CUTANÉES

CAS CLINIQUE N°1

Il s'agit d'une patiente de 58 ans connue pour une insuffisance rénale chronique sur néphropathie inconnue, dialysée depuis 2008. Cette patiente, avec antécédent de cardiopathie ischémique et valvulaire, souffre d'hypertension artérielle et d'obésité mais est non diabétique.

À l'examen clinique, on retrouve des plaques nécrotiques douloureuses d'extension rapide aux pourtours livédoïdes violacés sur les membres inférieurs et en sous-mammaire droit (Figure 1). Les pouls périphériques sont tous perçus et les pieds sont chauds. Elle est par ailleurs apyrétique.

FIGURE 1.

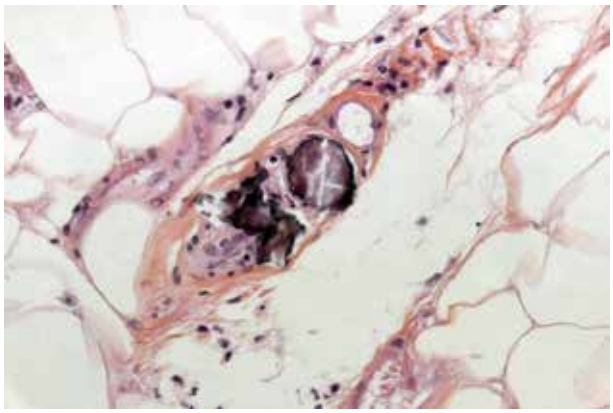
Quels sont les diagnostics à évoquer devant un tel tableau clinique ?

1. Il faut penser à des **ulcères d'origine artérielle** vu le terrain cardio-vasculaire, le caractère douloureux des ulcères et leur extension rapide. La localisation sur le sein et les pourtours livédoïdes sont par contre totalement atypiques d'ulcères artériels. En outre, les pouls périphériques sont bien perçus et les pieds sont chauds, ce qui va à l'encontre de ce diagnostic chez cette patiente.
2. L'**angiodermite nécrotique** (ou ulcère de Martorell) est caractérisée par l'apparition d'un ulcère douloureux avec nécrose centrale entourée d'une bordure livédoïde typiquement localisé au niveau de la face antéro-latérale de la jambe. Elle survient surtout chez la femme d'âge mûr et est fréquemment associée à l'hypertension artérielle et au diabète. Ce diagnostic est à évoquer devant ce tableau clinique, car il s'agit d'une femme âgée de plus de 50 ans avec hypertension artérielle présentant des ulcérations aux pourtours livédoïdes. Par contre, les localisations multiples et notamment la localisation au niveau du sein sont complètement atypiques pour une angiodermite nécrotique.
3. Les **vascularites nécrosantes** comme la périartérite noueuse, la granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (anciennement Syndrome de Churg-Strauss) et la granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener). En général dans la vascularite nécrosante, on observe des lésions de type purpura nécrotique (placard érythémateux infiltré douloureux), un livédo et des ulcérations notamment digitales. Ici, le diagnostic de vascularite nécrosante doit être exclu, car les lésions sont trop uniformes à type de plaques nécrotiques.
4. Finalement, il faut évoquer le diagnostic de **calciphylaxie** ou artériolopathie urémique calcifiante, car il s'agit d'une patiente obèse, en insuffisance rénale chronique dialysée et qui a probablement une hyperparathyroïdie secondaire.

À la *biopsie cutanée,* le diagnostic de **calciphylaxie** est confirmé.

L'analyse histologique montre une calcification circonférentielle (mise en évidence par la coloration Von Kossa) des artérioles hypodermiques associée à une hyperplasie intimale secondaire, une adiponécrose ainsi que des dépôts calciques extravasculaires (Figure 2).

FIGURE 2.



Dans le *bilan biologique*, on note une hyperparathyroïdie secondaire (PTH= 407 pg/ml ; N<74) et une augmentation du produit phosphocalcique (6,45 $mmol^2/L^2$; N<4.5).

Vu la fréquente association de thromboses dans un contexte de calciphylaxie, une *radiographie standard et un angioscanner* des membres inférieurs sont réalisés chez cette patiente. L'imagerie montre une infiltration calcique iliaque externe avec des sténoses multiples du tiers moyen de la fémorale superficielle témoignant d'une médiacalcose. On observe également des calcifications sous-cutanées (Figure 3).

FIGURE 3.

Qu'est-ce que la calciphylaxie ?

La **calciphylaxie** est une complication rare (1% des patients dialysés) mais grave. Elle peut toutefois bien qu'exceptionnellement aussi apparaître en dehors de la dialyse chez des sujets sans insuffisance rénale. La mortalité à 1 an est de 45%. Le terrain typique est formé par la triade : **dialysé, femme, obésité**.

Cliniquement, la calciphylaxie donne des ulcérations et placards nécrotiques douloureux, indurés, qui siègent soit au niveau proximal, en particulier au niveau des zones avec couche graisseuse importante, soit au niveau distal touchant les extrémités. Les lésions ont également un tropisme pour les zones traumatisées tel que les sites de biopsie et sites d'injection d'héparine.

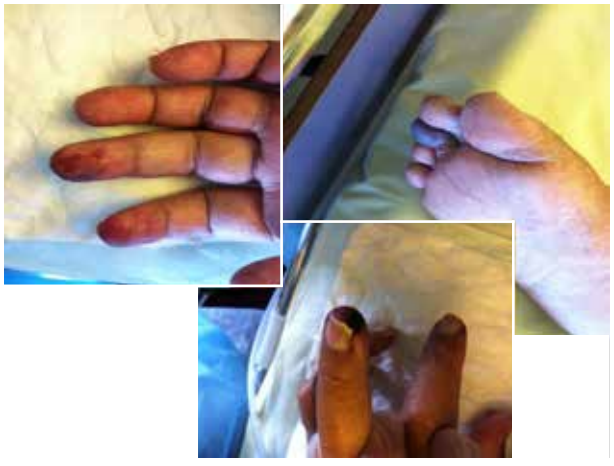
La *physiopathologie* reste partiellement inconnue avec des calcifications vasculaires touchant la microcirculation. Au niveau moléculaire, un défaut d'activation de la protéine matricielle GLA, vitamine K dépendante (qui serait protectrice face aux calcifications tissulaires), a été mis en évidence récemment d'où la contre-indication des anti-vitaminiques K dans la calciphylaxie.

Le *traitement* consiste en l'augmentation des séances de dialyse avec des bains pauvres en calcium et une limitation des apports en vitamine D. Les anti-vitaminiques K doivent être arrêtés et contre-indiqués. Il faut également traiter l'hyperparathyroïdie secondaire soit par parathyroïdectomie soit par cinacalcet (Mimpara®). Le cinacalcet est un calcimimétique. Son mécanisme d'action consiste à diminuer les concentrations plasmatiques de la parathormone (PTH) et du calcium en augmentant la sensibilité au calcium extracellulaire des récepteurs calciques au niveau de la parathyroïde. Finalement, il est recommandé d'administrer du thiosulfate de sodium 5-25g en intraveineux 3x/semaine lors des séances de dialyse et de continuer jusqu'à deux mois après cicatrisation. Les soins locaux des lésions cutanées sont également très importants.

CAS CLINIQUE N°2

Il s'agit d'un homme de 50 ans avec hépatite C chronique non réplicative hospitalisé en néphrologie pour une insuffisance rénale aiguë, une neuropathie périphérique sensitivomotrice des quatre membres et des nécroses digitales multiples d'apparition récente (Figure 4).

FIGURE 4.



Quels sont les diagnostics à évoquer devant un tel tableau clinique ?

1. Il faut évoquer le diagnostic d'**emboles de cholestérol**, car il s'agit d'un homme de 50 ans avec des lésions d'aspect livédoïde et une atteinte rénale associée. Par contre, il n'a pas de facteur de risque cardio-vasculaire et surtout il n'y a pas de facteur déclenchant, en particulier chirurgie de l'aorte, cathétérisme artériel et mise sous anticoagulant. De plus, en cas d'emboles de cholestérol, l'atteinte du système nerveux central et beaucoup plus fréquente que l'atteinte du système nerveux périphérique.
2. Devant des nécroses digitales, il faut également exclure des **emboles fibrino-cruriques** qui sont généralement à point de départ intracardiaque. Cependant chez ce patient, il n'y a pas de thrombus intracardiaque mis en évidence.
3. Le diagnostic d'une **hémopathie favorisant les thromboses** est à évoquer devant une perturbation hématologique à la biologie. La numération-formule sanguine chez ce patient n'est pas en faveur de ce diagnostic.
4. La présence d'une **cryoglobulinémie** est le premier diagnostic à évoquer, car ce patient présente une hépatite C (VHC) avec une atteinte à la fois cutanée, neurologique et rénale.

Une *recherche de cryoglobulines* met en effet en évidence **une cryoglobulinémie de type II** avec un **fort composant monoclonal** IgM à 5g/L et une activité anti-IgG polyclonale souvent associée au VHC. De plus, le patient présente un purpura chronique accompagné de dermite ocre souvent présent dans les cryoglobulinémies associées au VHC (Figure 5).

FIGURE 5.

La *ponction-biopsie rénale* montre une glomérulonéphrite membranoproliférative avec des éléments inflammatoires obstruant les capillaires glomérulaires associés à des thrombus hyalins (étant des dépôts d'IgM monoclonale).

Le patient est dès lors traité par trois échanges plasmatiques, des bolus de corticoïdes et de rituximab ainsi qu'une héparinothérapie. Le traitement améliore les lésions cutanées et rénales. Malheureusement, le patient devra subir une greffe hépatique suite à une évolution cirrhogène de l'hépatite C un an après.

Qu'est-ce qu'une cryoglobulinémie ?

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent au froid et qui solubilisent lors du réchauffement. On distingue **trois types de cryoglobulinémies**.

Il est intéressant à retenir que plus le composant monoclonal est important plus on oriente la clinique vers un aspect de thromboses plutôt que d'une vascularite. Dans **les cryoglobulinémies de type I** avec une IgM **monoclonale unique**, on aura essentiellement des thromboses associées à une lymphoprolifération B. Les **cryoglobulinémies mixtes de type II** avec un composant **polyclonal** et un composant **monoclonal** se retrouvent surtout dans les lymphoprolifératons B et dans les maladies auto-immunes, néoplasiques et l'hépatite C. Les causes des **cryoglobulinémies de type III**, qui sont **complètement polyclonales**, sont comparables à celles du type II. Toutefois, 15% des cryoglobulinémies ne présentent aucune cause clairement élucidée et sont dites « essentielles ».

La *biopsie cutanée* est fondamentale pour différencier la vascularite, que l'on retrouve essentiellement dans les types II (qui ne sont pas à fort composant monoclonal) et III, de la thrombose que l'on retrouve surtout dans les types I et II (avec fort composant monoclonal). À l'analyse histologique des lésions de purpura palpable des cryoglubulinémies de type II (essentiellement mixtes) et des cryoglobulinémies de type III, on retrouve souvent une vasculite leucotyoclasique et des dépôts vasculaires d'IgG, IgM et de C3 en immunofluorescence directe.

À la *biologie sanguine*, la consommation du complément est constante avec diminution du C1q, C2, C4 et CH50. Par contre, le taux de C3 est paradoxalement souvent normal.

Le *traitement* en urgence est le traitement de l'ischémie avec les vasodilatateurs, tels que les inhibiteurs calciques et les analogues de la prostacycline (Iloprost®, Ventavis®), ainsi que les antiagrégants et/ou anticoagulants. Par ailleurs, le taux d'immunoglobulines doit être diminué par des échanges plasmatiques et des traitements immunosuppresseurs tels que les corticoïdes systémiques ou le rituximab. Il faudra traiter la cause dans un second temps.

Quel autre diagnostic différentiel ne faut-il pas oublier devant des nécroses cutanées ?

Il faut aussi penser aux **cryofibrinogénémies**. Cette cause de vasculopathie thrombosante reste pourtant mal connue.

Les cryofibrinogénémies sont secondaires à la précipitation au froid de protéines plasmatiques (fibrinogène, fibrine, fibronectine, facteur VIII, …), à la différence des cryoglobulinémies qui sont des immunoglobulines qui précipitent dans le sérum.

Au niveau de la *physiopathologie*, il y a des anomalies de la fibrinolyse avec augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse et un temps de lyse des euglobulines allongé engendrant une vasculopathie des vaisseaux de petits et moyens calibres.

Cliniquement, la peau est l'organe cible avec des manifestations inaugurales dans > 80% des cas. On retrouve le plus souvent des nécroses cutanées (Figure 6) et des ulcérations (36-56%) avec une sensibilité extrême au froid chez 53-88% des patients. Il peut y avoir aussi des atteintes systémiques diverses telles que des arthralgies, myalgies, neuropathie périphérique, atteinte rénale, thrombose artérielle ou veineuse.

FIGURE 6.

Les cryofibrinogénémies sont soit d'origine primitive soit secondaire. Dans les causes de cryofibrinogénémies secondaires, 1/3 sont des lymphomes/cancers, 1/3 des infections et 1/3 des connectivites. On note souvent une hyper α2-globulinémie à l'électrophorèse des protéines.

Parmi les *éléments diagnostiques*, on retient :

- une présentation clinique suggestive,
- la présence d'un cryofibrinogène plasmatique
- une biopsie cutanée évocatrice : vasculopathie pauci-inflammatoire avec occlusion des vaisseaux par des thrombi éosinophiles et des dépôts de cryofibrinogène
- à l'imagerie, on retrouve une vasculopathie thrombosante des artères de moyens calibres
- absence de cryoglobulinémie

Le *traitement* des formes sévères reprend les fibrinolytiques intraveineux tel que l'altéplase (10mg/24h) ou la streptokinase (25000 U/24h) avec un relais par stanozolol (4 à 8mg/j per os) en traitement préventif des récidives. Les corticoïdes (0.5 à 1mg/kg/j) et immunosuppresseurs peuvent être prescrits mais n'ont pas fait preuve d'efficacité. L'aspirine à dose anti-agrégante et une héparinothérapie doivent être prescrites en cas de thrombose veineuse associée. Les récidives sont très fréquentes dans 42-76% des cas, dont la nécessité de se protéger du froid.

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE DEUX MALADIES DE SYSTÈME RARES AVEC MANIFESTATIONS CUTANÉES

CAS CLINIQUE N° 3

Il s'agit d'une patiente de 58 ans en surcharge pondérale avec hypertension artérielle depuis 3 ans et un syndrome du canal carpien droit. La patiente a eu 3 grossesses sans particularité et a fait 3 fausses couches précoces.

Une première hospitalisation a lieu en rhumatologie pour acrocyanose et polyalgies. La patiente présente alors des douleurs lombaires et du bassin d'horaire inflammatoire, une hypertrichose, un hippocratisme digital, une hépatosplénomégalie modérée et des adénopathies axillaires bilatérales.

Des *prélèvements sanguins* sont effectués. On retrouve :

- un pic monoclonal IgG lambda à 3.5 g/l
- des anticorps anticardiolipines positifs
- des anticorps anti-noyaux (AAN) à 1/160
- une cryoglobulinémie positive
- absence d'ANCA
- une calcémie normale
- ß2-microglubulinémie et LDH élevés
- TSH élevée
- Créatininémie normale

Parmi les examens complémentaires, une *radiographie du squelette axial* montre des lésions multiples ostéocondensantes du rachis lombaire, du bassin et des genoux. Le *myélogramme* est normal et la *scintigraphie osseuse* présente une absence de fixation.

Quels sont les diagnostics à évoquer devant ce tableau clinique ?

1. Un **lupus systémique** est peu probable. En effet, même si la patiente a des anticorps antinucléaires mais à taux faibles et une cryoglobulinémie, on ne peut expliquer les lésions ostéocondensantes par ce diagnostic.
2. Un **lymphome**, notamment un lymphome extra-nodal, est à évoquer.
3. Les lésions osseuses sont ostéolytiques dans la **sarcoïdose**. Vu les lésions osseuses ostéocondensantes, ce diagnostic est à exclure.
4. Il faut penser à exclure un **POEMS syndrome.** Néanmoins, la polyneuropathie est systématique dans un POEMS. On ne peut donc pas faire un diagnostic de POEMS sans sa présence.

Toutefois, un an plus tard, la patiente revient dans le service de dermatologie pour une altération de l'état général (- 20kgs en 1 an) et des paresthésies bilatérales des membres inférieurs.

À l'*examen clinique* général, on retrouve des hypoesthésies en chaussettes avec abolition des réflexes achilléens, des adénopathies axillaires bilatérales associées à une hépatosplénomégalie, une tension artérielle à 130/60mmHg et une fréquence cardiaque à 90 battements/min. Au niveau cutané, on observe une angiomatose thoraco-abdominale (avec 50-100 angiomes tubéreux), une acrocyanose avec un hippocratisme digital et des leuconychies des ongles, des zones de pseudo-sclérose cutanée et des zones d'hyperpigmentation avec une hypertrichose en regard (Figures 7 et 8).

FIGURE 7.

Angiomatose thoraco-abdominale (≈ 50 à 100)

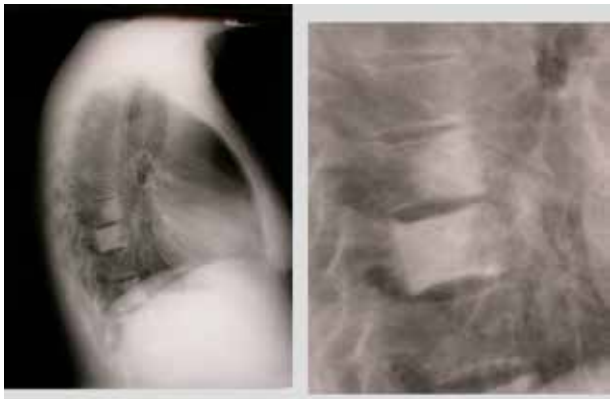
Troubles pigmentaires + pseudo-sclérose

FIGURE 8.

Acrocyanose + Hippocratisme digital + leuconychies des ongles

L'*électromyogramme* montre la présence d'une neuropathie démyélinisante bilatérale et symétrique sans atteinte axonale. La *capillaroscopie* est normale. Une *radiographie du rachis* montre une ostéocondensation de T7-T8 correspondant à des plasmocytomes multiples (Figure 9) et la *scintigraphie osseuse* présente une hyperfixation du sternum et L1. Finalement, le taux de VEGF sanguin est très élevé à 1949 pg/ml (normal = 273).

FIGURE 9.



Lésions ostéocondensantes: plasmocytomes multiples

Devant ce tableau clinique, le diagnostic retenu est le diagnostic de **POEMS syndrome**.

La patiente est dès lors traitée par une autogreffe de cellules souches périphériques, conditionnée par melphalan à haute dose. Chez cette patiente, ce traitement entraînera l'amélioration de l'état général, un gain d'autonomie, une diminution des douleurs osseuses, de l'acrocyanose et du nombre d'angiomes mais pas d'amélioration de la neuropathie.

Qu'est-ce que le POEMS syndrome ?

Ce syndrome a été décrit par Crox au Japon en 1965. L'épidémiologie reste totalement inconnue. Par contre, on retrouve un sex ratio de 2 hommes/1 femme et une survie médiane de 8 ans.

POEMS est l'acronyme anglais de

- ***P****olyneuropathy* : polyneuropathie périphérique
- ***O****rganomegaly* : organomégalie
- ***E****ndocrinopathy* : endocrinopathie
- ***M****onoclonal gammapathy* : dysglobulinémie monoclonale
- ***S****kin changes* : anomalie cutanée

Dans le POEMS syndrome, **la polyneuropathie** est constante et inaugurale dans 50% des cas. Elle est périphérique, symétrique et localisée en distal des membres inférieurs. Elle est d'abord sensitive puis motrice, démyélinisante puis axonale et s'accompagne d'une hyperprotéinorachie sans hypercytose à l'analyse du liquide céphalo-rachidien. Il peut également y avoir un œdème papillaire.

La **gammapathie monoclonale** peut être de type IgG ou IgA et est presque toujours de sous-type lambda. Elle est associée à une dyscrasie plasmocytaire à l'origine du syndrome. Cette dyscrasie est associée soit à un myélome, soit un plasmocytome, soit une MGUS (gammapathie monoclonale bénigne) ou encore une maladie de Castelman. Les lésions osseuses, qui en découlent, sont essentiellement ostéocondensantes, très rarement ostéolytiques.

Concernant ***les anomalies cutanées*,** on retrouve :

- des angiomes tubéreux (86%)
- une hyperpigmentation (76%)
- un épaississement cutané et une sclérose (57%)
- une acrocyanose (57%) et des ongles blancs (38%)
- un hippocratisme digital (24%)
- une lipoatrophie faciale (52%)
- un livédo infiltré et nécrotique (28%)

La lipoatrophie faciale du POEMS syndrome est fréquente mais reste totalement inexpliquée (Figure 10).

FIGURE 10.

Lipoatrophie faciale (52%)

Au niveau *thérapeutique*, thalidomide, lénalidomide et l'association dexaméthasone-melphalan ont également démontré une efficacité.

CAS CLINIQUE N°4

Il s'agit d'un homme de 70 avec comme antécédents personnels, une pneumopathie à germes atypiques avec pachypleurite en 2007, une phako-exérèse de l'œil droit suivie d'une uvéite en 2008, une arthrite des poignets avec carpite peu destructrice (facteur rhumatoïde et anticorps anti-citrullines négatifs) traitée par méthotrexate puis léflunomide en 2009, un épaississement de l'aorte abdominale étiquetée d'athérosclérose et un adénocarcinome de la prostate traité par Ablatherm® en 2012. Il n'a pas d'allergies connues, ne boit pas, ne fume pas et ne voyage pas.

L'histoire de l'affection actuelle débute en 2012 avec un œdème de la cheville gauche associé à un érythème et une sclérose cutanée qui s'étend au niveau de la cheville droite 6 mois plus tard. Le patient signale une perte de 4kgs en 6 mois et la prise de nombreuses cures d'antibiotiques pour des diagnostics d'érysipèles récidivants.

À l'*examen clinique*, on observe une infiltration cutanée profonde avec de vastes placards inflammatoires des membres inférieurs (Figure 11). Le patient est par ailleurs en bon état général. On ne palpe pas d'organomégalie, ni d'adénopathies périphériques.

FIGURE 11.

À *l'examen biologique*, on retrouve, une numération-formule sanguine normale, un discret pic monoclonal d'IgG kappa, des dosages normaux des sous-classes d'Immunoglobulines, une CRP à 39 mg/l, une fonction rénale et un bilan hépatique normaux. Le bilan immunologique est négatif.

Quelles sont les hypothèses diagnostiques à évoquer devant ce tableau clinique ?

1. Morphées
2. Borreliose tertiaire
3. Lymphome cutané
4. Autre

Devant ce tableau très peu spécifique, une *biopsie cutanée* est réalisée. On retrouve un infiltrat cellulaire très importante associé à de la fibrose. À plus fort grossissement, on observe des histiocytes spumeux et des cellules géantes plurinucléées (Figure 12). L'immunomarquage montre que les histiocytes spumeux sont CD68 +, CD 163 +, Facteur XIIIa +, CD1a -, Langerin (CD207) - et S100 – (Figure 13).

FIGURE 12.

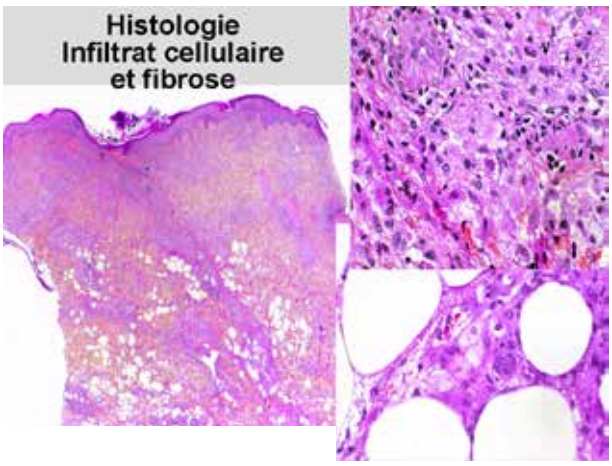
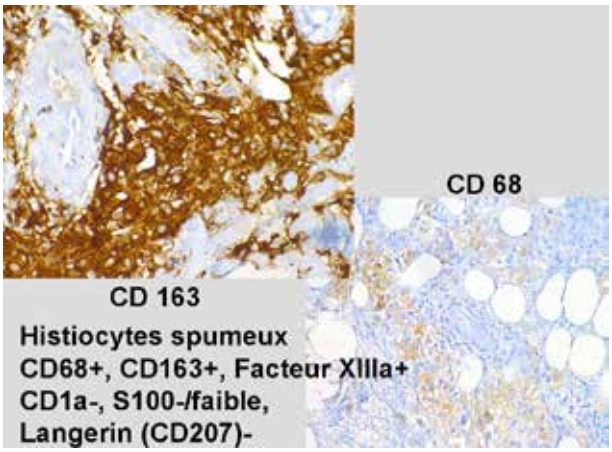


FIGURE 13.



Les examens complémentaires suivants sont réalisés :

Les *épreuves fonctionnelles respiratoires* (EFR) montrent des volumes diminués. L'*échographie cardiaque* est normale et l'*IRM cérébrale* ne présente pas d'anomalie. Au *PET-CT*, on voit des fixations multiples notamment osseuses sur les humérus, les fémurs, les tibias, les poignets, le sternum et la clavicule droite, une fixation rétro-orbitaire bilatérale, ainsi qu'une fixation de l'aorte, des surrénales et une fixation cutanée des 2 membres inférieurs.

Le diagnostic final retenu, devant l'infiltrat histiocytaire à la biopsie cutanée, l'atteinte osseuse, rétro-orbitaire et péri-aortique et les antécédents de pachypleurite et de polyarthrite, est la **Maladie d'Erdheim-Chester**.

Ce patient reçoit dès lors un traitement par Interferon pégylé (135 µg/semaine).

Qu'est-ce que la maladie d'Erdheim-Chester ?

Au *niveau cutané*, l'atteinte la plus fréquente est le **xanthélasma** (25%). La plupart du temps, le xanthélasma est une lésion bénigne qui peut refléter le signe d'une hypercholestérolémie-hypertriglycéridémie sous-jacente.

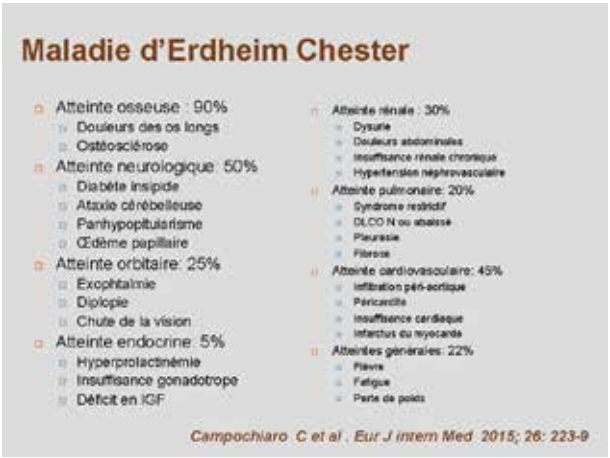
Un xanthélasma, comme point d'appel d'une maladie d'Erdheim-Chester, est tout à fait exceptionnel mais ne doit pas être méconnu du clinicien. Dans cette affection systémique, le xanthélasma est caractérisé par des dépôts jaunâtres des paupières **bilatéraux, circonférentiels et symétriques** (Figure 14). Chez un malade avec xanthélasma, chez qui on suspecte une maladie d'Erdheim-Chester, il faut biopsier le xanthélasma afin de rechercher la mutation BRAF V600E.

FIGURE 14.

Chez ce patient, l'analyse faite au niveau des biopsies cutanées montre une maladie d'Erdheim-Chester BRAF V600E sauvage (50% sont BRAF mutées). L'analyse des autres voies MAPK-kinases (NRAS, Kirsten RAS, MAP2K1) sont de nos jours également réalisées systématiquement et des mutations sont présentes dans 80% des maladies d'Erdheim-Chester.

Les autres lésions cutanées observées sont des plaques infiltrées des jambes, du dos et du tronc, des lésions papulo-nodulaires et une érythrodermie. Cette maladie peut provoquer également de multiples atteintes d'organe (Figure 15) et est souvent associée à une histiocytose langerhansienne.

FIGURE 15.



Actuellement, le *traitement* de premier choix est constitué par les thérapies ciblées : anti-MEK et anti-BRAF.

TROIS NOUVELLES ENTITÉS DANS LES MALADIES DE SYSTÈME

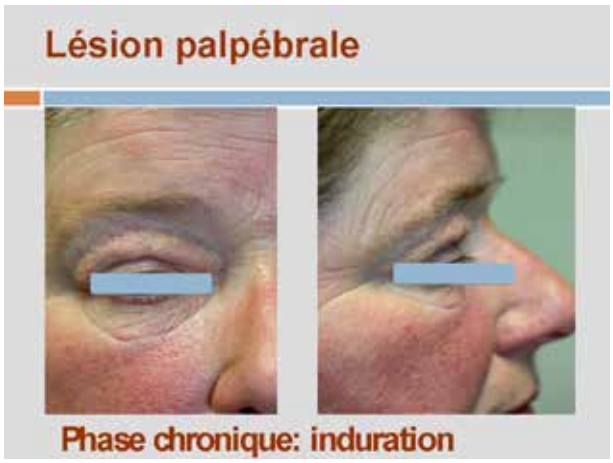
CAS CLINIQUE N° 5

Il s'agit d'une enseignante de 55 ans. Dans ses antécédents personnels, on note un diabète de type II, une vasculite urticarienne présente 8 ans auparavant associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren (avec syndrome sec et anticorps anti-SSA positifs) traitée par hydroxychloroquine 400mg/j. Actuellement, elle présente depuis 2 ans un œdème intermittent inflammatoire des paupières, cortico-sensible, se transformant progressivement en induration permanente.

À l'*examen clinique*, on retrouve un œdème inflammatoire lors de la phase aiguë (Figure 16) et une induration très ferme en dehors des poussées aiguës (Figure 17).

FIGURE 16.

FIGURE 17.



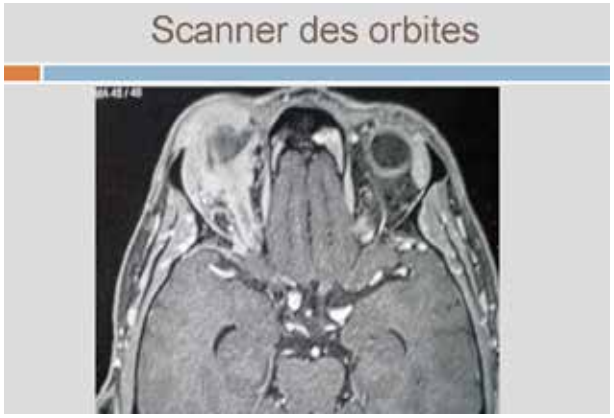
Au *scanner orbitaire,* on note une infiltration importante des tissus périorbitaires (Figure 18).

Le *bilan auto-immun* montre :

AAN faibles : 1/320 de type moucheté

- anticorps anti-SSA négatifs
- dosage C1 inhibiteur, C3,C4,CH50 normaux
- fonction thyroïdienne (TSH,T3,T4) normale et absence d'anticorps antithyroïdiens

FIGURE 18.



Quels sont les diagnostics à évoquer devant un tel tableau clinique ?

1. L'**angio-œdème bradykinique héréditaire de type III** est caractérisé par des épisodes de douleurs abdominales et des œdèmes de la face et des extrémités transitoires et récidivants. Il prédomine chez la femme et est favorisé par les pilules œstro-progestatives et par les grossesses. Toutefois ce diagnostic est à exclure chez cette patiente, car les œdèmes bradykiniques ne sont pas uniquement palpébraux et ne s'accompagnent pas d'une induration permanente.
2. La **maladie de Morbihan** est caractérisée par un œdème érythémateux chronique non induré préférentiellement du front et des paupières. Dans le cas de la patiente, un œdème de rosacée paraît peu probable vu l'induration permanente des lésions palpébrales.
3. Un **lymphome palpébral** est à évoquer surtout lorsqu'il y a un syndrome de Gougerot-Sjögren associé. De plus, un lymphome peut présenter des poussées inflammatoires et une infiltration.
4. Une **sarcoïdose** n'est pas exclue vu les lésions indurées fixes. Par contre, les poussées inflammatoires et l'absence d'aspect lupoïde ne plaident pas pour ce diagnostic.
5. La **maladie associée aux IgG4** est à prendre en compte dans le diagnostic différentiel. En effet, les localisations palpébrale et orbitaire sont très fréquentes dans ce syndrome.

Une *biopsie cutanée* s'impose. Le diagnostic final retenu est une **maladie associée aux IgG4**. En effet, on retrouve un infiltrat lymphoplasmocytaire (Figure 19) et une fibrose dermique storiforme associé à un rapport IgG4/IgG tissulaire > 40% (Figure 20).

Pourquoi est-ce une maladie associée aux IgG4 ?

La topographie est compatible avec à l'analyse histologique une fibrose storiforme et un infiltrat lymphoplasmocytaire +- éosinophiles et un rapport tissulaire IgG4/IgG > 40%. On retrouve également une augmentation des IgG4 sériques > 135 mg/dl.

FIGURE 19.

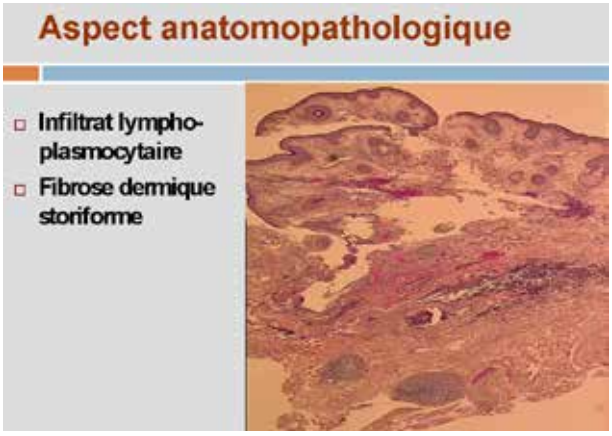
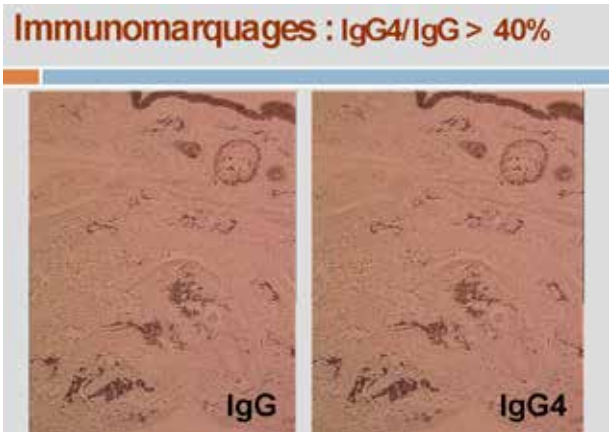


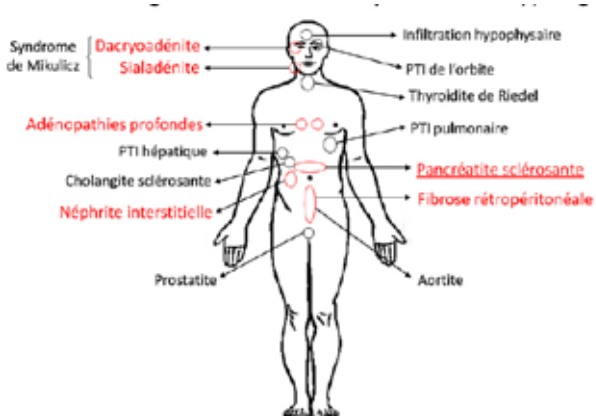
FIGURE 20.



Cette augmentation est par contre inconstante et non spécifique (elle peut aussi apparaître au cours d'infections ou de maladies auto-immunes).

En résumé, la maladie associée aux IgG4 est une entité récemment décrite caractérisée par la présence d'une ou plusieurs atteintes fibro-inflammatoires d'organe associées le plus souvent à une élévation des IgG4 sériques.

FIGURE 21.



Il existe différents phénotypes (Figure 21: associations préférentielles) au sein de la maladie associée aux IgG4 repris ci-dessous :

- PHB : pancréato-hépato-biliaire
- RPA : rétropéritonéal et aortique

- CCU : cervico-céphalique uniquement
- MS : syndrome de Mikulicz (atteinte des glandes salivaires et lacrymales) + atteinte systémique

La maladie associée aux IgG4 est très fortement cortico-sensible. Le méthotrexate, la ciclosporine et l'azathioprine peuvent également être administrés. Le rituximab a montré une bonne efficacité (>90%) mais on observe des rechutes dans 42% des cas. En outre, le thalidomide a été proposé dans l'atteinte cutanée isolée.

CAS CLINIQUE N°6

Il s'agit d'une femme de 22 ans d'origine marocaine, née de parents consanguins. Dans ses antécédents personnels, on retrouve une surdité bilatérale acquise apparue à l'âge de 4 ans, appareillée à l'âge de 10 ans et bénéficiant de la pose d'un implant cochléaire à l'âge de 25 ans. Les antécédents familiaux sont sans particularité et elle ne prend pas de traitement. Il n'y a pas de prise de toxiques, aucune allergie connue et pas de voyage récent.

Elle consulte pour des nappes hyperpigmentées des faces internes des cuisses apparues à l'âge de 17 ans, asymptomatiques mais inesthétiques et en extension progressive (Figure 22).

FIGURE 22.

À l'*examen clinique*, on observe une Infiltration profonde surmontée de vastes placards hyperpigmentés des faces internes des cuisses pour lesquels différents traitements locaux ont été testés auparavant mais sont restés inefficaces (dermocorticoïdes, kératolytiques, hydroquinone, …). La jeune femme est en bon état général (Poids= 58 kg, Taille= 1,58 m, BMI=23), absence d'organomégalie et absence d'adénopathies péripheriques. Par contre, on palpe un blindage des régions inguinales englobant les aires ganglionnaires (Figure 23). Elle présente également un gérontoxon bilatéral des yeux.

Une *biopsie cutanée* est réalisée et retrouve un épiderme avec une hyperkératose, une acanthose et une augmentation des dépôts de mélanine dans les kératinocytes basaux associée à une fibrose étendue du derme et de l'hypoderme avec un infiltrat mononucléé interstitiel composé d'histiocytes CD68+, S100+, CD1a- (Rosai-Dorfman), empéripolèse et de nombreux dendrocytes CD34+ et facteur XIIIa+.

FIGURE 23.

À *la biologie*, on note une carence martiale sans saignement occulte, un syndrome inflammatoire modéré (VS = 88 mm, CRP = 106 XX), une hypergammaglobulinémie polyclonale (= 19 g/L), des anticorps anti-nucléaires positifs (AAN = 1/160), des anticoprs anti-ADN négatifs, les sérologies borréliose négatives, une sérologie leishmaniose et syphilis négatives.

Une *échographie* et une *IRM des tissus mous* des faces internes des cuisses montrent un épaississement et une infiltration hyperéchogène du tissu sous-cutané de la région pubienne, inguinale et des cuisses, associés à un œdème. On constate une absence d'adénopathies d'allure pathologique, absence d'anomalies des fascias et de signes de myosite.

Quelles sont les hypothèses diagnostiques retenues devant ce tableau clinique ?

1. Morphées
2. Borréliose tertiaire
3. Lymphome cutané
4. Autre

Une prise en charge initiale avec un traitement d'épreuve par amoxicilline et ceftriaxone est mis en place sans grand succès. On assiste d'ailleurs à l'extension de l'infiltration en profondeur jusqu'aux espaces intermusculaires des cuisses. Le diagnostic alors retenu est celui de morphées profondes et un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs est proposé. Mais la patiente, enceinte, est perdue de vue…

Finalement, le diagnostic de **syndrome H** est suspecté devant l'origine ethnique de la patiente, l'aspect lésionnel, le caractère symétrique et évolutif des placards indurés hyperpigmentés apparus au cours de la 2e décennie, l'infiltration pelvienne et les signes associés (surdité, petite taille). Le diagnostic est confirmé par l'analyse génétique retrouvant la mutation P324L du gène *SLC29A3*.

Qu'est-ce que le syndrome H ?

Le **syndrome H** comprend les *caractéristiques cliniques* suivantes :

- **H**yperpigmentation cutanée et **H**ypertrichose

- **H**épatosplénomégalie
- Surdité (**H**earing loss)
- **H**ypogonadisme
- Anomalies cardiaques (**H**eart anomalies)
- Petite taille (Low **H**eight)
- **H**yperglycémie

Il s'agit d'une *génodermatose* autosomique récessive avec mutation du gène *SLC29A3* codant pour la protéine de transport nucléotidique *hENT3* (>17 mutations ont été identifiées). Dans la population palestinienne d'origine arabe, on retrouve 1% de porteurs sains des deux plus fréquentes mutations (*G437R,G427S*). La maladie reste néanmoins ubiquitaire (Espagne, Japon, Chine, …). Le diagnostic est difficile, car il s'agit d'une maladie rare et peu connue avec une importante variabilité phénotypique. Il existe beaucoup de formes pauci-symptomatiques et l'accumulation des symptômes vient avec l'âge. L'évolution reste méconnue.

Au niveau *dermatologique*, on retrouve dans 68% des cas, des **placards hyperpigmentés et indurés** sclérodermiformes, symétriques et apparaissant au cours de la 1ère ou 2ème décennie et d'aggravation progressive (Figure 24). Ils ont parfois un aspect ichtyosique et sont parfois associés à une hypertrichose. La localisation préférentielle de ces placards se situe sur la moitié inférieure du corps au niveau des faces internes des cuisses, des jambes, de l'abdomen, de la région pelvienne et de la région lombaire avec un respect des genoux et fesses. On observe également des varices et des télangiectasies faciales.

FIGURE 24.

Parmi les *signes extra-cutanés* retrouvés dans le **syndrome H**, on a :

- Petite taille 49%
- Rétraction en flexion des doigts et des orteils 56%
- Surdité neurosensorielle 53%
  - Congénitale ou acquise
  - Aggravation progressive
- Hépatosplénomégalie 43%
- Adénopathies inguinales 24%
- Anomalies endocriniennes
  - Masses scrotales et labiales
  - Micropénis
  - Diabète
  - Gynécomastie
- Malformations cardiaques
  - Cardiomégalie
  - Prolapsus mitral
  - Anomalies du septum auriculaire ou ventriculaire
  - Agénésie de la Veine cave inférieure
- Anomalies oculaires
  - Exophtalmie
  - Arc sénile (Gérontoxon)
  - Dilatations des vaisseaux de la sclère
- Anomalies ostéo-articulaires (Figure 25)
  - Camptodactylie
  - Déformations articulaires
  - Hallux valgus
  - Ostéoporose

FIGURE 25.

Tous ces signes sont le plus souvent acquis.

Au niveau des examens complémentaires, la *biologie sanguine* retrouve un syndrome inflammatoire (élévation de la VS (>100), élévation de la CRP, anémie microcytaire et des anomalies endocriniennes (déficit en GH, hypogonadisme hypergonadotrope, azoospermie). Au *scanner abdomino-pelvien*, on observe le plus souvent une infiltration et un épaississement sous-cutanés ainsi que des adénopathies inguinales.

Actuellement, il n'existe aucun *traitement* spécifique. La colchicine associée à la PUVAthérapie et la corticothérapie générale peuvent parfois donner des améliorations partielles. Le tocilizumab (anticorps anti-IL6) semble prometteur avec amélioration de l'infiltration cutanée et de la qualité de vie et amélioration du syndrome inflammatoire biologique et du diabète.

CAS CLINIQUE N°7

Il s'agit d'une jeune fille de 11 ans. Dans ses antécédents personnels, on note de multiples infections ORL à partir de 6 mois de vie, un livédo ramifié des membres inférieurs depuis l'âge de 4 ans, une occlusion de l'artère centrale de la rétine gauche avec une acuité visuelle de 2/10 à 10 ans, un accident ischémique du tronc cérébral avec paralysie de la 3ème paire crânienne gauche à 7 ans et une hypogammaglobulinémie à 5g/l. Les antécédents familiaux sont sans particularité. Elle suit un traitement par clopidogrel 1co/J en prophylaxie thrombo-embolique.

À l'*examen clinique*, on observe : un livédo ramifié des membres inférieurs, infiltré par endroits, et des nodules au niveau des pieds et des chevilles (Figures 26 et 27).

FIGURE 26.

FIGURE 27.

Une *biopsie cutanée* d'une des lésions infiltrée est réalisée et montre une image de péri-artérite noueuse cutanée permettant de poser ce diagnostic (Figure 28).

FIGURE 28.

Qu'est-ce que la péri-artérite noueuse ?

Les facteurs déclenchants de la péri-artérite noueuse cutanée (PANc) peuvent être les infections (Parvovirus B19, hépatites B et C, CMV, les infections à Streptocoques β-hémolytique, la tuberculose, …), les maladies inflammatoires du tube digestif et les médicaments (minocycline). Cependant, dans la grande majorité des cas, on ne retrouve pas de facteur déclenchant.

Chez cette petite patiente, il existe une mutation récessive du gène CECR1, codant pour l'adénosine déaminase 2 (ADA2), détectée initialement dans des formes familiales associant PAN cutanée et PAN systémique. Cette mutation récessive du gène CECR1 provoque un déficit en ADA2.

Le diagnostic final retenu est **une maladie avec déficit en ADA2**.

Cette maladie avec déficit en ADA2 débute dans l'enfance chez des enfants sans histoire familiale de vascularite et donne les *caractéristiques cliniques* suivantes :

- Lésions cutanées à type de livédo, ulcérations, nodules cutanés isolés mais avec fréquentes infections bactériennes et/ou virales
- Nécroses digitales
- Fièvre, myalgies, arthralgies
- AVC ischémiques ou hémorragiques
- Neuropathie périphérique
- Hépatosplénomégalie avec hypertension portale
- A la biologie, on a souvent un déficit en lymphocytes B avec des taux bas d'IgM et cytopénies
- Taux plasmatiques bas d'ADA2 (mutation homozygote ou double mutations hétérozygotes du gène CECR1)

Le *traitement* comprend les anti-TNF et la transplantation de cellules hématopoïétiques.

LE CONCEPT DU « SYNDROME DES ABCÈS ASEPTIQUES »

CAS CLINIQUE N°8

En 2004, un homme de 38 ans d'origine syrienne présente une aphtose bucco-pharyngée unipolaire, des douleurs abdominales et une diarrhée non glairo-sanglante.

À la *colonoscopie*, on retrouve des ulcérations iléales avec à l'histologie une hyperplasie lymphoïde sans granulome associé. L'*oesogastroduodénoscopie* montre des ulcérations aphtoïdes oesophagiennes et duodénales avec présence d'Helicobacter pylori et une inflammation non spécifique à l'histologie.

Le diagnostic d'une probable maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) est retenu. Le patient est alors traité par corticothérapie systémique qui montre une bonne efficacité clinique mais le patient devient vite cortico-dépendant nécessitant l'introduction d'azathioprine associé à la colchicine.

En 2005, une *angio-IRM* est réalisée pour des douleurs lombaires. Celle-ci met en évidence des anévrysmes

sacciformes de l'aorte thoraco-abdomino-pelvienne et de la carotide primitive gauche.

Quelles sont les diagnostics à évoquer devant ce tableau clinique initial ?

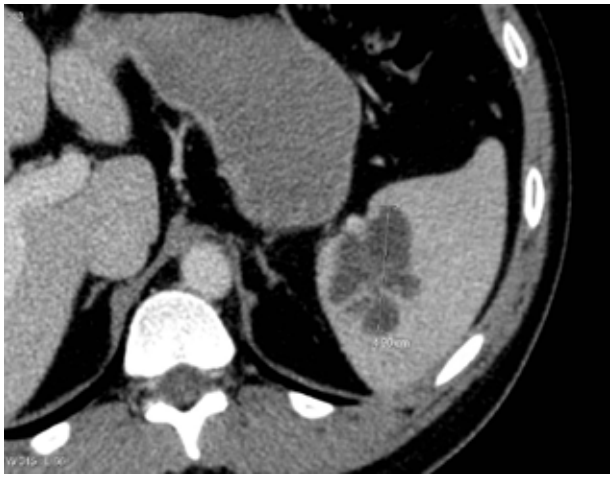
1. Il faut penser à la **maladie de Behçet** vu l'aphtose unipolaire, l'atteinte vasculaire à type de vascularite artérielle et veineuse et le fait que le patient est originaire d'une population à risque. L'atteinte digestive est également possible dans cette affection (formes frontières entre les MICI et l'atteinte digestive de la maladie de Behçet).
2. La **maladie de Takayasu** est caractérisée par une artérite des artères de gros calibre chez des patients de jeune âge. Ce diagnostic est à évoquer, car il s'agit d'un sujet jeune et la maladie peut s'associer à une MICI.
3. La **polychondrite atrophiante** est une connectivite dont la caractéristique principale est l'inflammation récidivante des cartilages de l'oreille, du nez, du larynx et de l'arbre trachéo-bronchique évoluant par poussées. Ce diagnostic est à exclure chez ce patient vu l'absence d'atteinte des cartilages, de troubles de l'audition, de voix rauque…

En octobre 2006, on assiste à une rechute clinique avec réapparition des douleurs abdominales.

Les examens complémentaires suivant sont réalisés :

- le *CT-scanner abdominal* montre des lésions spléniques d'aspect kystique et polylobées compatibles avec un infarctus ou un abcès splénique (Figure 29).

FIGURE 29.



- le *PET CT-scan* montre une co-localisation splénique isolée du traceur compatible avec un abcès ou une tumeur splénique.

Finalement, une splénectomie diagnostique devait être programmée pour analyse anatomopathologique. Entre temps, des *manifestations cutanées* se sont présentées, à savoir des nodules érythémateux inflammatoires et douloureux des 2 membres inférieurs et du bras gauche plus accessibles à la biopsie cutanée (Figures 30 et 31). Un avis dermatologique est alors demandé.

FIGURE 30.

FIGURE 31.

Quels sont les diagnostics à évoquer à ce stade ?

1. Il faut penser à exclure des **lésions infectieuses** (mycobactéries, mycose profonde…) vu que le patient est sous traitement immunosuppresseur.
2. Il est possible qu'il s'agisse d'un **Crohn métastatique** mais les lésions sont normalement indolores.
3. La maladie de Behçet et de Takayasu peuvent donner **des hypodermites et des panniculites** se présentant sous la forme de nodules inflammatoires cutanés.
4. Un **lymphome cutané** est à exclure, car il y a certes une possibilité de lymphome splénique et cutané mais les anévrysmes sont difficiles à intégrer dans le tableau clinique.
5. Le diagnostic d'**abcès aseptiques cutanés** est à évoquer, car un abcès splénique n'est pas exclu et les nodules pourraient correspondre à la même lésion que celle retrouvée au niveau de la rate.

Une *biopsie cutanée* est réalisée. Elle montre un abcès aseptique à polynucléaires neutrophiles, de rares cellules géantes mais absence de granulome (Figures 32 et 33). Les colorations de PAS et Ziehl sont négatives.

Devant la présence d'abcès aseptiques de la peau et de la rate, un « **syndrome des abcès aseptiques** » est confirmé.

FIGURE 32.

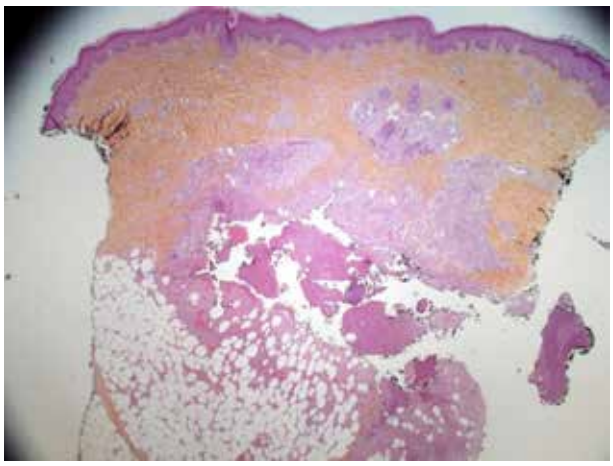
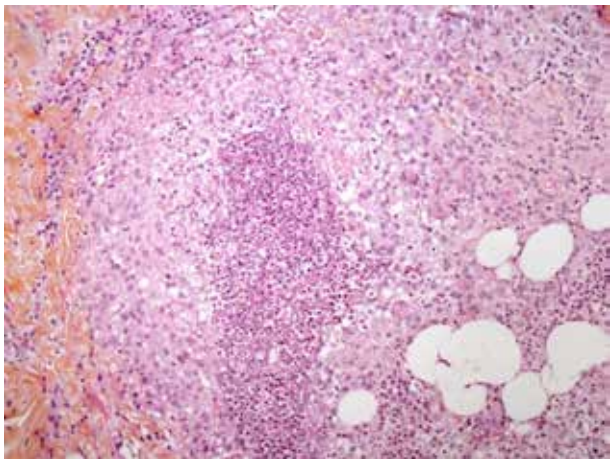


FIGURE 33.



Une corticothérapie à forte dose (3 bolus de 1g puis 1mg/kg/j) est mise en route. À retenir qu'une antibiothérapie est inefficace. Une surveillance clinique de l'atteinte cutanée et de l'imagerie splénique est mise en place et permet de constater une régression rapide de l'atteinte cutanée en 20 jours sans récidive ainsi qu'une nette diminution en taille des images spléniques et disparition de la fixation au PET-scan.

En conclusion, ce patient présente **un syndrome des abcès aseptiques** sur une maladie de Crohn avec atteinte vasculaire ou maladie de Crohn et Takayasu.

Qu'est-ce qu'une maladie neutrophilique ou « Syndrome des abcès aseptiques » ?

Le syndrome des abcès aseptiques est caractérisé par de la fièvre (90%), des douleurs abdominales (67%) et une altération de l'état général (50%) apparaissant 5 mois en moyenne avant le diagnostic. Les organes atteints sont la rate (93%), les ganglions, le foie, les poumons, le pancréas et la peau (20%). Les rechutes sont fréquentes (60%).

Ces maladies systémiques sont notamment associées à des MICI, polyarthrite rhumatoïde, gammapathies monoclonales à IgA, syndromes myéloprolifératifs.

Un *traitement* immunosuppresseur en relais de la corticothérapie systémique est nécessaire chez 43% des patients. Le diagnostic sur l'atteinte cutanée permet d'éviter des gestes invasifs tel une splénectomie.

AFFILIATIONS

(1) Cliniques universitaires Saint-Luc, Dermatologie, avenue hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique

(2) Hôpital Tenon, Dermatologie, Rue de la Chine 4, F-75020 Paris, France

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

Tremfya	PP 6% TVA incl.	BO	BIM
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.175,66	€ 12,10	€ 8,00

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. Posologie: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. *Personnes âgées (≥ 65 ans):* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. *Insuffisance rénale ou hépatique:* Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'« Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active ; voir rcp). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. Tableau récapitulatif des effets indésirables Au total, 1 748 patients ont été traités par Tremfya au cours d'une étude de phase II et de trois études de phase III dans le psoriasis en plaques. Parmi eux, 1 393 sujets atteints de psoriasis ont été exposés à Tremfya pendant au moins 6 mois et 728 sujets ont été exposés pendant au moins 1 an (c'est-à-dire, traités jusqu'à la semaine 48). Les fréquences des effets indésirables spécifiés ont été déterminées d'après une analyse des données poolées de 823 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant reçu Tremfya pendant les périodes contrôlées *versus* placebo de deux études de phase III. Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes: *Fréquence:* Effet indésirable. **Infections et infestations:** *Très fréquent:* Infections des voies respiratoires supérieures. *Fréquent:* Gastro-entérite; Infections à Herpes simplex; Dermatophytoses. **Affections du système immunitaire:** *Peu fréquent:* Hypersensibilité. **Affections du système nerveux:** *Fréquent:* Céphalée. **Affections gastro-intestinales:** *Fréquent:* Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané:** *Fréquent:* Urticaire; *Peu fréquent:* Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** *Fréquent:* Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** *Fréquent:* Érythème au site d'injection; *Peu fréquent:* Douleur au site d'injection. Description de certains effets indésirables: *Gastro-entérite:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 48. *Réactions au site d'injection:* Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient tous de sévérité légère à modérée. Aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. *Immunogénicité:* L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des sujets traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les sujets ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des sujets traités par Tremfya. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be) **Luxembourg** : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos prérempli. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 14/02/2019. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée pas Janssen.

1. SmPC Tremfya.

Téléphone : 0800 93 377 • **E-mail :** janssen@jacbe.jnj.com • **Internet :** www.janssen.com/belgium

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

©Janssen-Cilag NV – CP-90082 – 03-mei-2019 – vu/er Vincent Seynhaeve, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Choc septique et pyomyosite causés par un *Staphylocoque doré* sécréteur de la leucocidine de Panton-Valentine chez un enfant de 1 an

Julien Charlier [1], Astrid Haenecour [2], Dimitri Van der Linden [3]

La pyomyosite est une infection bactérienne aiguë d'un ou plusieurs muscles striés, pouvant mener à la formation d'abcès. C'est une affection peu fréquente, dont les conséquences peuvent être sévères, voire fatales pour le patient. Principalement décrite dans les pays tropicaux, elle existe également dans les régions tempérées.

Sa physiopathologie est encore mal comprise. La pyomyosite survient possiblement après un traumatisme musculaire mineur permettant un accès hématogène des bactéries vers le muscle strié.

Sa présentation clinique est généralement insidieuse et peu spécifique, ce qui en fait un challenge diagnostic pour le clinicien. Cependant, un diagnostic rapide permet la mise en place d'une antibiothérapie précoce et prévient la survenue de complications.

Les piliers pour établir le diagnostic sont essentiellement l'imagerie par IRM et la culture bactérienne à partir des liquides biologiques.

La principale bactérie en cause dans cette affection est le *Staphylococcus aureus* (SA).

La leucocidine de Panton-Valentine (PVL) est une toxine sécrétée par le SA. Elle est régulièrement évoquée comme facteur de virulence dans les infections invasives à SA, mais selon l'atteinte, son rôle est controversé.

Nous présentons ici un cas de pyomyosite de la paroi abdominale à SA sensible à la Méthicilline (SASM), et sécréteur de PVL chez un enfant de 1 an, vivant en milieu tropical et de passage en Belgique.

Que savons-nous à ce propos ?

- La pyomyosite est une infection bactérienne aiguë d'un ou plusieurs muscles striés, dont les conséquences peuvent être sévères. Sa présentation clinique est insidieuse et peu spécifique.
- Elle touche principalement les muscles du membre inférieur.

Que nous apporte cet article ?

- Cette affection bien connue en milieu tropical est en augmentation en zone tempérée.
- La toxine PVL est un facteur de virulence du SA dont le rôle est encore mal compris.
- La présentation clinique de la pyomyosite peut être inhabituelle et mimer d'autres affections.

Septic shock and pyomyositis in a 1-year-old boy caused by Panton-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*

Pyomyositis is an acute bacterial infection involving one or multiple striated muscles, potentially leading to abscess formation. Albeit being uncommon, its consequences for the patient can be severe, even fatal. Primarily described in tropical countries, this condition may also occur in temperate regions. Its pathophysiology is still poorly understood. The initiating process could be a minor muscle traumatism followed by bacterial hematogenous colonization of the muscle.
Generally, its clinical presentation is insidious and unspecific, its diagnosis being challenging for the clinician. Nevertheless, a rapid diagnosis allows an early antibiotherapy to be established and complications to be prevented. The cornerstone of pyomyositis diagnosis is magnetic resonance imaging (MRI), along with bacterial cultures from biological fluids. The main bacteria involved in this condition is *Staphylococcus aureus* (SA), while Panton-Valentine leucocidin (PVL) is a toxin secreted by SA. This toxin is reported to be a virulence factor in invasive SA infections, whereas its precise role is still controversial depending on the infection site.
We herein present a case of pyomyositis caused by Panton-Valentine leukocidin-secreting SA, with abdominal wall involvement, in a 1-year-old boy from a tropical country who was spending his holiday in Belgium.

KEY WORDS

Pyomyositis, Staphylococcus aureus, Panton-Valentine leucocidin, pediatric infection

MOTS-CLÉS ▶ Pyomyosite, Staphylococcus aureus, Leucocidine de Panton-Valentine, Infection pédiatrique

What is already known about the topic?

- Pyomyositis is an acute bacterial infection involving one or multiple striated muscles, with potentially severe consequences. Its clinical presentation is insidious and unspecific.
- It mainly affects the muscles of the lower limb.

What does this article bring up for us?

- The incidence of this well-known tropical disease is increasing in the temperate zone.
- Panton-Valentine leucocidin (PVL) toxin is a SA virulence whose precise role is still poorly understood.
- The clinical presentation of pyomyositis may be unusual and mimic other conditions.

INTRODUCTION

La pyomyosite est une infection bactérienne aiguë d'un ou plusieurs muscles striés, pouvant mener à la formation d'abcès. On attribue la description clinique de cette entité au chirurgien japonais Scriba en 1885, celle-ci étant décrite comme une affection des pays tropicaux (1).

Sa prévalence et son incidence exactes demeurent inconnues à cause du manque de données épidémiologiques. Dans certains pays d'Afrique, cette affection concerne 1 à 4% de toutes les admissions à l'hôpital (2).

Dans une revue sur 10 ans, le diagnostic de pyomyosite a été posé à une ou deux reprises sur 4000 admissions par an aux Etats-Unis (3).

Le SA est l'agent causal le plus fréquent des pyomyosites (90% des infections en milieu tropical et 60 à 70% des cas aux Etats-Unis) (4), bien que d'autres agents infectieux (autres bactéries, virus, champignons, parasites) peuvent parfois être incriminés.

On observe plus fréquemment une pyomyosite chez le garçon avec un sex ratio de 1.5:1 (2, 3) et il n'y a pas de tranche d'âge particulièrement concernée à l'hôpital.

Habituellement, un seul muscle est atteint, mais une atteinte musculaire multiple survient dans 10 à 20% des cas (4).

Bien que classiquement associée aux climats tropicaux, la pyomyosite a également été décrite dans les régions tempérées. On observe même récemment une augmentation des cas décrits dans les régions tempérées parmi la population pédiatrique (5). Pannaraj et al ont associé cette augmentation à l'émergence d'infections ostéo-articulaires et des tissus mous à SA résistants à la méthicilline (SARM) (6), sans que les causes de cette augmentation ne soient connues.

La présentation clinique de la pyomyosite est généralement insidieuse et peu spécifique. L'objectif d'un diagnostic précoce est la mise en place d'un traitement antibiotique rapide, permettant la prévention de l'apparition d'un abcès ou d'un sepsis.

VIGNETTE CLINIQUE

Un nourrisson de 12 mois résidant habituellement en Guyane Française s'est présenté dans un service d'urgences pédiatriques pour fièvre et ballonnement abdominal.

Il présentait de la fièvre depuis 4 jours accompagnée de vomissements, avec apparition de selles liquides et de gonflement abdominal depuis le jour-même. À son arrivée, on constatait également une altération hémodynamique et un sepsis: une tachycardie, une tension artérielle dans les normes pour l'âge, un temps de recoloration cutané de 4 secondes aux membres inférieurs, des pouls faiblement palpés et une altération légère de la conscience.

À l'examen clinique, son abdomen était gonflé et tendu, mais dépressible, sans péristaltisme audible. Une diminution d'entrée d'air à la base gauche était également remarquée.

La biologie sanguine montrait une leucocytose à 10320/µL et une C-reactive protein (CRP) à 332 mg/L (norme : < 5 mg/L).

La radiographie du thorax révélait une pneumonie basale gauche avec un épanchement pleural.

Une échographie abdominale et un CT-abdominal mettaient en évidence une dilatation intestinale diffuse, ainsi qu'une large infiltration inflammatoire au niveau rétropéritonéal et péri-rénal à gauche, sans collection liquidienne.

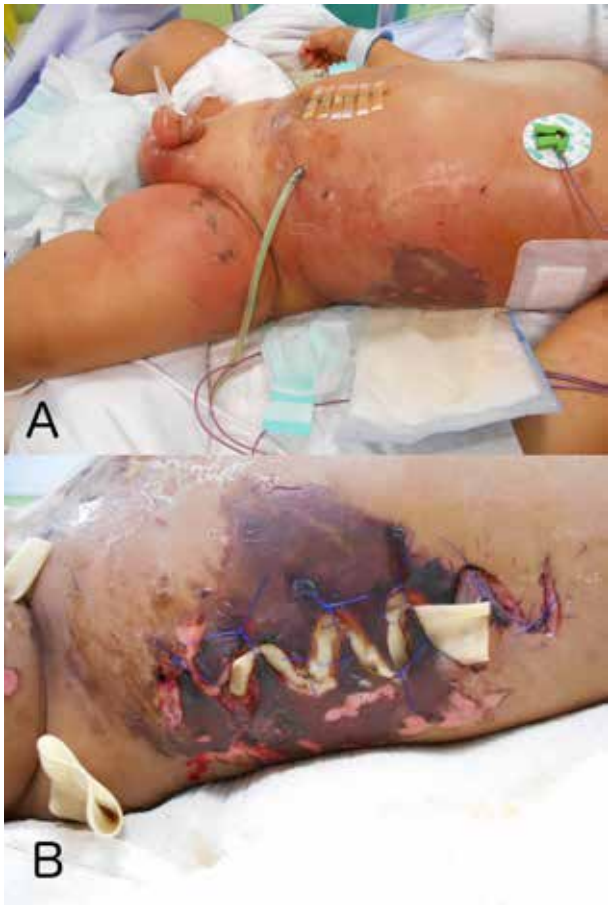
Un diagnostic initial de sepsis avec iléus digestif était posé et le patient était transféré dans l'unité de Soins Intensifs Pédiatriques, après intubation et remplissage vasculaire.

Des compléments de biologie sanguine étaient réalisés et montraient une insuffisance rénale aiguë et une rhabdomyolyse avec une créatine kinase à 11368 UI/L (norme: 20- 200 UI/L).

Une antibiothérapie empirique était débutée avec de la Ceftriaxone et du Metronidazole. Un drain pleural était mis en place au niveau de la base gauche. La peau au niveau du flanc gauche était devenue marbrée et indurée (Figure 1A) et la pression intra-abdominale était majorée, justifiant une laparotomie exploratrice durant laquelle de nombreux prélèvements bactériologiques étaient réalisés, ainsi qu'une appendicectomie. Mais l'ascite était claire, il n'y avait pas d'étiologie intra-abdominale à l'infection. Une échographie de paroi mettait en évidence une cellulite.

Deux jours après, l'échographie et le CT-abdominal montraient une myosite avec infiltration liquidienne de toute la paroi abdominale à gauche. Au vu de cela, une fasciotomie de toute la zone concernée était réalisée (Figure 1B). D'autres prélèvements bactériologiques étaient réalisés en peropératoire.

FIGURE 1. Aspect clinique cutané



A: Après l'admission : aspect de cellulite avec nécrose cutanée du flanc gauche et de la racine de la cuisse gauche ;

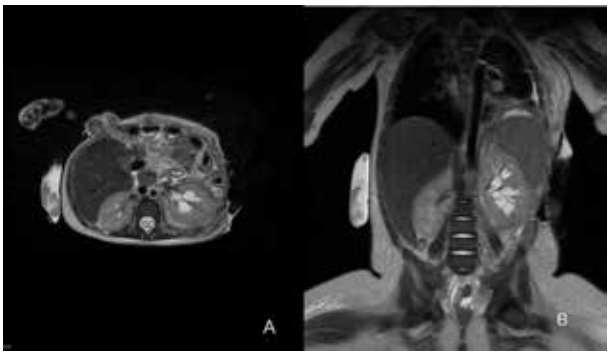
B: Après fasciotomie : nécrose résiduelle avec décollement superficiel.

Rapidement, tous les prélèvements (liquide pleural, liquide péritonéal, frottis/biopsies peropératoires et frottis de dépistage) ont poussé en culture pure pour SASM avec une PCR PVL positive. Par contre, les hémocultures sont restées négatives. L'antibiothérapie était alors changée en Oxacilline et Clindamycine.

L'échographie cardiaque transthoracique ne révélait pas de végétation au niveau des valves cardiaques.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée 20 jours après admission, révélait également une collection périrénale, une sténose urétérale gauche et confirmait l'inflammation étendue de toute la paroi abdominale gauche (du muscle grand dorsal jusqu'aux muscles psoas et iliaques) (Figure2).

FIGURE 2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)



Collection périrénale, sténose urétérale gauche et inflammation étendue de toute la paroi abdominale gauche (du muscle grand dorsal jusqu'aux muscles psoas et iliaques).

A : Coupe transversale en séquence T2 ;

B: Coupe coronale en séquence T2.

L'évolution vers la nécrose tissulaire et l'atteinte rénale ont nécessité la mise en place d'une sonde JJ et trois nouvelles interventions chirurgicales sur la paroi incluant l'utilisation d'un VAC, suivies d'une greffe cutanée abdominale. Il a également bénéficié d'une jéjunostomie dans un contexte de fistulisation digestive.

Notons que le patient est resté fébrile durant tout son séjour en réanimation pédiatrique.

Au total, ce patient est resté 25 jours dans l'unité de réanimation pédiatrique et 76 jours supplémentaires dans l'unité de gastro-entérologie pédiatrique. L'ensemble des diagnostics retenus fut une pyomyosite à SA avec sepsis et compliquée d'une rhabdomyolyse, d'une pneumonie avec empyème, d'une péritonite, d'une cellulite étendue, d'une fasciste nécrosante, d'une fistulisation digestive et d'un abcès péri-rénal.

L'évolution a finalement été favorable, ne laissant pour séquelles qu'une hypertension artérielle et une protéinurie secondaire. Il a reçu au total 8 semaines d'antibiothérapie intraveineuse.

Malgré son séjour hospitalier prolongé, il a retrouvé une activité fonctionnelle excellente.

Au cours de la prise en charge, un bilan immunitaire exhaustif incluant une étude de la fonction des neutrophiles n'a pas montré d'anomalie.

DISCUSSION

La physiopathologie des pyomyosites est encore incomplètement comprise. La plupart des auteurs s'accordent sur la présence initiale d'une bactériémie transitoire associée à un traumatisme musculaire, généralement mineur et qui peut facilement passer inaperçu lors de l'anamnèse. L'absence de cette notion de traumatisme rend le développement de la pyomyosite peu probable vu la capacité de résistance intrinsèque du muscle sain à l'infection. En plus de l'atteinte musculaire traumatique, d'autres facteurs de risque ont pu être mis en évidence (1) comme les blessures de sur-utilisation chez les jeunes athlètes, les lésions cutanées (dermatite atopique, varicelle,…), l'utilisation de drogues intraveineuses, l'immunosuppression (virus de l'immunodéficience humaine, déficit du complément, aplasie médullaire, chimiothérapie,…), mais on peut aussi observer une pyomyosite chez un sujet sans élément prédisposant. Dans notre cas, aucune notion de traumatisme ou de trouble de l'immunité n'était rapportée à l'anamnèse.

Les symptômes peuvent être déroutants et mimer d'autres pathologies. C'est typiquement le cas des pyomyosites du muscle psoas qui miment une appendicite aiguë.

L'évolution de la pyomyosite se déroule en trois étapes successives (4, 7).

La première étape ou « phase invasive » est subaiguë et dure 1 à 3 semaines. On peut observer un gonflement localisé, avec une induration, des douleurs et une fièvre inconstante. Durant cette phase, la bactérie infecte le muscle, mais il est encore trop tôt pour qu'une collection s'y développe, raison pour laquelle le diagnostic est souvent manqué initialement.

Durant la seconde étape ou phase suppurative, le gonflement, l'induration et la fièvre s'accentuent. C'est habituellement l'étape durant laquelle le diagnostic est posé. À ce moment-là, l'imagerie permet de démontrer la présence d'un abcès et l'obtention de liquide purulent est possible.

Si l'infection reste non-diagnostiquée et non-traitée, s'en suit la troisième phase qui est celle du sepsis, voire du choc septique. Les douleurs et la fièvre deviennent intenses et l'on observe des signes cliniques de sepsis. Étant donné la profondeur de l'atteinte initiale, le diagnostic chez notre patient n'a pu être fait qu'au stade de sepsis.

Vu cette évolution clinique insidieuse et non-spécifique, le diagnostic différentiel de la pyomyosite inclut un certain nombre de pathologies (4): l'ostéomyélite, l'arthrite septique, la thrombose veineuse ou l'atteinte musculaire (hématome, foulure,…).

Les endroits les plus fréquents pour la formation d'abcès (7) sont le membre inférieur et le petit bassin (la cuisse, suivie du mollet, et de la fesse), cela peut s'expliquer par l'atteinte plus fréquente de ces parties du corps par des traumatismes. D'autres localisations moins habituelles sont possibles comme le bras ou la paroi thoracique. En théorie, n'importe quel groupe musculaire peut être atteint. A notre connaissance, ce cas-ci est le seul cas décrit de pyomyosite chez un enfant avec atteinte de la paroi abdominale.

La particularité de l'histoire de notre patient se situe également dans sa présentation clinique pour le moins inhabituelle où les plaintes initiales sont la fièvre et le ballonnement abdominal ainsi que dans la complexité et l'étendue de l'atteinte organique.

Le diagnostic précoce, difficile, permet de prévenir l'apparition des complications liées à la pyomyosite.

Les analyses de laboratoire révèlent généralement un syndrome inflammatoire aspécifique, mais paradoxalement, malgré l'inflammation musculaire, les enzymes musculaires (créatine kinase et aldolase) restent en général normales (2, 4). Mettre en évidence le germe responsable est bien sûr primordial afin d'optimiser le traitement. Initialement les hémocultures sont rarement positives, étant donné l'aspect transitoire de la bactériémie, et ne sont rentables qu'en phase de sepsis. L'obtention et la culture de pus est la méthode standard du diagnostic étiologique, mais cela reste difficile durant la phase invasive, vu le délai d'apparition de suppuration (2).

La place de l'imagerie médicale dans le diagnostic de cette affection est importante, permettant également de faire le diagnostic différentiel et d'exclure une pathologie osseuse sous-jacente. Les radiographies permettent plutôt d'exclure certains diagnostics différentiels comme les tumeurs osseuses ou l'ostéomyélite.

L'échographie est sensible mais peu spécifique et montre rapidement ses limites en cas d'atteinte profonde. Celle-ci peut cependant être d'une grande aide lors du drainage d'un abcès.

La technique de choix est l'IRM. Elle est plus sensible et plus spécifique que le CT-scanner, et est non-irradiante. Elle permet un diagnostic précoce. Elle montre généralement un signal hyperintense du muscle en séquence T2. Après injection de produit de contraste, l'imagerie en T1 montre un rehaussement, suggérant la présence d'un abcès.

La principale bactérie en cause dans cette affection est le SA.

Dans notre histoire clinique, le SA identifié n'était pas résistant à la Méthicilline, mais avait la particularité d'être sécréteur de la leucocidine de Panton-Valentine (PVL).

Il s'agit d'une toxine composée de deux parties, LukS-PV et LukF-PV. Ces deux parties sont sécrétées avant de s'assembler en un heptamère formant des pores dans les membranes des neutrophiles, conduisant à la lyse de ceux-ci (8).

La présence de PVL est plus fréquente chez les SA résistants à la Méthicilline (MRSA) (9). La proportion de SA producteurs de PVL est donc dépendante de la prévalence de MRSA selon les régions.

La façon dont cette toxine affecte la présentation clinique

est controversée (9), mais elle est souvent incriminée en tant que facteur de virulence dans les infections à SA.

La toxine de PVL est en général associée aux infections de la peau et des tissus mous et est comparativement moins fréquente dans les autres formes d'infections invasives comme la pneumonie, les infections musculaires et ostéo-articulaires, et les sepsis.

Dans une méta-analyse (8), quand on compare les enfants atteints d'infections musculaires et ostéo-articulaires avec des colonies PVL-positives et PVL-négatives, on rapporte une plus grande nécessité de drainages chirurgicaux, un plus grand taux de réinterventions chirurgicales, plus de complications (comme ostéomyélite chronique et thrombose veineuse profonde) et une plus longue durée d'hospitalisation chez les patients atteints de SA avec PVL.

La prise en charge d'une maladie à SA PVL positive varie selon les pays et il est important de noter que les études cliniques qui comparent l'efficacité de divers schémas thérapeutiques manquent dans les infections causées par du SA producteur de PVL.

Bien que le rôle de la PVL soit encore controversé, vu l'émergence des infections à SARM, et de leur propension à sécréter la PVL, la recherche de celle-ci devrait se faire systématiquement lors d'une infection grave à SA (10).

Il n'existe pas encore de guidelines précis permettant d'encadrer la prise en charge des pyomyosites. Durant la phase invasive, une antibiothérapie seule peut suffire. La prise en charge de la phase 2 et 3 nécessite un drainage chirurgical et une prise en charge supportive des symptômes liés au sepsis ou au choc septique.

L'antibiothérapie initialement entreprise devra couvrir le SA (4). Une Pénicilline résistante à la pénicillinase comme l'Oxacilline est le traitement de premier choix. Etant donné l'émergence des SA résistants à la Méthicilline, un traitement par Vancomycine peut aussi être initié selon l'épidémiologie locale (ex: USA). En cas de myosite nécrosante, la Clindamycine est utile car elle inhibe la synthèse des protéines et des toxines bactériennes (4). L'antibiothérapie devra être adaptée aux résultats des cultures.

CONCLUSIONS

La pyomyosite est une affection rare chez l'enfant, et est le plus souvent liée à une infection par *Staphylococcus aureus*.

Sa manifestation clinique est souvent insidieuse et peut être extrêmement variée, il est dès lors important pour le clinicien d'y rester attentif lors de l'évocation du diagnostic différentiel.

Les piliers du diagnostic sont l'IRM et la culture bactérienne des liquides biologiques récoltés.

Un diagnostic précis rapide permet d'introduire une antibiothérapie adaptée et de prévenir l'apparition de complications.

Face à une affection particulièrement agressive, la recherche de la PVL par PCR nous semble indispensable.

Chez l'enfant atteint de pyomyosite, le pronostic est bon, particulièrement quand l'infection est diagnostiquée au stade 1 ou 2, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce. La mortalité est de l'ordre de <1% à 4% (4). Suite à un traitement adéquat, la récupération fonctionnelle est normalement complète.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de pyomyosite devrait être considéré chez tout enfant présentant de la fièvre et des douleurs musculaires, et ce particulièrement s'il existe une notion récente de traumatisme (7). Il faut toutefois rester attentif à la possibilité de présentations cliniques déroutantes pouvant mimer d'autres affections.
- Le diagnostic précoce est généralement difficile à obtenir mais permet de prévenir l'apparition des complications liées à la pyomyosite.
- L'imagerie de choix pour établir le diagnostic de pyomyosite est l'IRM.
- Devant une infection grave à SA, la recherche de résistances aux antibiotiques ou de la leucocidine de Panton-Valentine devrait se faire systématiquement.

RÉFÉRENCES

1. Gravot F, Hebert J, Robert-Dehault A, Bouttier R, Le Gall F, Blondin G, *et al.* Pyomyosite de l'enfant : deux cas d'infection à Staphylococcus aureus. Arch Pédiatr. 2017 Oct; 24(10):995-999.
2. Agarwal V, Chauhan S, Gupta RK. Pyomyositis. Neuroimag Clin North Am. 2011 Nov;21(4):975-83, x.
3. Verma S. Pyomyositis in Children. Curr Infect Dis Rep. 2016 Mar; 18(4):12.
4. Nancy F. Crum-Cianflone, Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral Myositis, Clin Microbiol Rev. July 2008; 473–494.
5. Moriarty P, Leung C, Walsh M, Nourse C. Increasing pyomyositis presentations among children in Queensland, Australia. Pediatr Infect Dis J. 2015. Jan;34(1):1-4.
6. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Infective Pyomyositis and Myositis in Children in the Era of Community-Acquired, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. Clin Infect Dis. 2006 Oct 15;43(8):953-60.
7. Groose C. Bacterial myositis and pyomyositis. In: *Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
8. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013 Jan;13(1):43-54.
9. Ritz N, Curtis N. The role of Panton-Valentine leukocidin in Staphylococcus aureus musculoskeletal infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2012 May;31(5):514-8.
10. Gillet-Vittori L, Afanetti M, Dupont A, Gondon E, Dupont D. Infections sévères à Staphylococcus aureus sécréteurs de la leucocidine de Panton–Valentine chez l'enfant : un large spectre de presentations cliniques. Arch Pédiatr. 2014; 21:1220-1225.
11. Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus musculoskeletal infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2004. Aug; 23(8):701-6.
12. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gomez C, Chaves F. Community-associated Staphylococcus aureus infections in children. Exp Rev Anti InfectTher. 2010 May;8(5):541-54.
13. Tseng CW, Kyme P, Low J, Rocha MA, Alsabeh R, Miller LG, *et al.* Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin contributes to inflammation and muscle tissue injury. PLoS One. 2009 Jul 27;4(7):e6387.
14. Lehman D, Tseng CW, Eells S, Miller LG, Fan X, Beenhouwer DO, *et al*. Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin targets muscle tissues in a child with myositis and necrotizing fasciitis. Clin Infect Dis. 2010. Jan 1;50(1):69-72.
15. Spruiell MD, Searns JB, Heare TC, Roberts JL, Wylie E, Pyle L, *et al.* Clinical Care Guideline for Improving Pediatric Acute Musculoskeletal Infection Outcomes. J Pediatr Infect Dis Soc. 2017 Sep 1;6(3):e86-e93.

AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint-Luc, julien.charlier1987@gmail.com
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Pédiatre-réanimateur, astrid.haenecour@uclouvain.be
3. Cliniques universitaires Saint-Luc, Pédiatre-infectiologue, dimitri.vanderlinden@uclouvain.be

CORRESPONDANCE

Dr. JULIEN CHARLIER

Cliniques universitaires Saint-Luc

Pédiatrie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

Tél: +32 495 160906 ou 1-438-777-6707

julien.charlier1987@gmail.com

Utilisation combinée de la péridurale thoracique et de la lidocaïne intraveineuse pour la prévention de l'hyperréflexie autonome en période périopératoire

Audrey Foaleng

Un homme de 50 ans avec une section médullaire complète au niveau C6-C7 ancienne et une suspicion d'hyperréflexie autonome (HA), devait bénéficier d'une cystectomie avec dérivation urinaire non continente de type Bricker. En plus de l'anesthésie générale, l'analgésie péridurale thoracique et la lidocaine intraveineuse ont été utilisées pour prévenir l'HA pendant la période per-opératoire et faciliter la réhabilitation post opératoire. Le patient est resté stable tout au long de l'intervention et n'a présenté aucun problème majeur en post opératoire. Une alimentation orale a pu être débutée au jour 3. Les avantages de l'analgésie péridurale et de la lidocaïne par voie intraveineuse pour la gestion des patients à risque de présenter une hyperréflexie autonome sont décrits.

Combined utilization of peridural thoracic anesthesia und intravenous lidocain in preventing autonomic hyperreflexia in the peri-operative period

A 50-year-old man with a complete medullary section at the old C6-C7 level and suspicion of autonomic hyperreflexia (HA) was assumed to benefit from cystectomy with Bricker-type non-continent urinary diversion. In addition to general anesthesia, thoracic epidural analgesia and intravenous lidocaine were used to prevent HA during the operative period, facilitating postoperative rehabilitation. The patient remained stable throughout the procedure, without any major problems postoperatively. Oral feeding was started on Day 3. The article describes the benefits of epidural analgesia and intravenous lidocaine for managing patients at risk for HA.

KEY WORDS

Medullary injury, anesthesia, autonomic hyperreflexia, peridural, lidocain

INTRODUCTION

Les troubles vésico-sphinctériens sont quasi constants en phase chronique d'une lésion médullaire. Ces patients ont donc souvent recours à une chirurgie urologique. La gestion de leur anesthésie pose des problèmes spécifiques et l'hyperréflexie autonome (HA) en est un majeur. Elle est fréquente chez les patients présentant une lésion médullaire complète d'un niveau supérieur ou égal à T6 (1). Chez ces patients, la stimulation chirurgicale peut déclencher une activation sympathique incontrôlée menant à une hypertension et à des arythmies potentiellement létales. L'iléus postopératoire peut également être particulièrement prolongé et avoir un impact négatif sur la réhabilitation postopératoire chez des patients tétraplégiques subissant une chirurgie abdominale. (2) Nous rapportons un cas d'utilisation combinée de lidocaïne par voie intraveineuse et d'une analgésie péridurale chez un patient tétraplégique, bénéficiant d'une cystectomie avec dérivation urinaire non continente de type Bricker, pour lequel une HA était suspectée.

MOTS-CLÉS ▶ Lésion médullaire, anesthésie, hyperréflexie autonome, péridurale, lidocaïne

VIGNETTE CLINIQUE

Une cystectomie avec déviation urinaire était programmée chez un homme de 50 ans, porteur d'une section complète de la moelle épinière au niveau C6-C7 survenue trois ans plus tôt, lors d'un accident de la voie publique. Le patient était tétraplégique. Sa taille et son poids étaient respectivement de 68 kg et 170 cm. Dix jours avant l'opération, lors d'une cystoscopie souple réalisée sans anesthésie, il a eu une violente céphalée et une poussée d'hypertension artérielle à 195 mmHg menant au diagnostic d'HA.

Le jour de l'intervention, dès son admission en salle d'opération, nous avons installé un monitoring de surveillance de base composé d'un électrocardiogramme à 5 dérivations, un brassard de pression artérielle non invasive et un oxymètre de pouls. Un cathéter péridural a été inséré au niveau T10-T11 sous anesthésie locale. Une anesthésie générale a ensuite été induite avec 10 µg de sufentanil, 2 mg de midazolam, 100 mg de lidocaïne et 60 mg de propofol. Une relaxation musculaire complète a été obtenue avec un bolus intraveineux de 70 mg de rocuronium avant l'intubation endotrachéale. Le sévoflurane a été utilisé dans un mélange air: oxyène 50/50 pour le maintien de l'anesthésie. La concentration de sévoflurane en fin d'expiration a été ajustée pour maintenir l'entropie (M-Entropie, Acertys-GE, Madison, WI) entre 40 et 60. Une ligne artérielle et un cathéter veineux central ont été insérés après l'induction de l'anesthésie générale. Un bolus de 5 ml de ropivacaïne 0,2% a été administré par voie épidurale avant l'incision cutanée et suivi d'une perfusion continue à 5 ml / h. Une perfusion intraveineuse continue de lidocaïne 2% 50ml (avec de la kétamine 1mg/ml) a également été débutée à un débit de 1,5mg/kg/h et poursuivie jusqu'à la fin de la chirurgie. En outre, un bolus de 50 mg / kg de magnésium a été administré en une heure juste après l'induction de l'anesthésie.

L'intervention chirurgicale a duré trois heures et s'est déroulée sans incident. Aucun épisode d'hypertension ou de bradycardie évocateur d'HA n'est survenu. Un total de trois bolus d'éphédrine à 9 mg a été administré pour corriger les épisodes transitoires d'hypotension artérielle. Aucun médicament antihypertenseur ni bolus supplémentaire de sufentanil n'a été utilisé. Le patient a été extubé en salle d'opération peu après la fermeture de la peau et est sorti de l'unité de soins post-anesthésies six heures après la fin de l'opération. Un gramme de paracétamol par voie intraveineuse a été administré toutes les 6 heures et la perfusion péridurale de ropivacaïne 0,2% a été maintenue à 5 ml / h jusqu'au matin du quatrième jour postopératoire. Après le retrait du cathéter péridural, une perfusion intraveineuse de lidocaïne 2% a été reprise pendant 48 heures à un débit de 4,5 ml / h (1,33 mg / kg / h). Le patient est resté parfaitement stable pendant toute la période postopératoire avec une note rapportée constamment à 0 sur 10 sur l'échelle visuelle analogique de la douleur. Lors de l'examen physique, le transit était audible dès le premier jour postopératoire. La sonde nasogastrique a été retirée le matin du deuxième jour postopératoire et le patient a repris progressivement une alimentation orale à partir du troisième jour. Une infection urinaire nécessitant une antibiothérapie par voie intraveineuse a prolongé son séjour intrahospitalier. Il a finalement quitté l'hôpital au vingtième jour postopératoire.

DISCUSSION

En plus du déficit sensitivomoteur qu'elle entraine, l'interruption de conduction au niveau de la moelle cervicale et thoracique haute provoque un déséquilibre entre le système sympathique et le système parasympathique. Ce déséquilibre est responsable d'hyperréflexie autonome dont les conséquences peuvent engager le pronostic vital. La réalisation d'une anesthésie pour tout geste invasif, même sur un territoire insensible, est donc nécessaire afin de prévenir ce phénomène (2). La prévalence de l'HA est la plus élevée chez les patients présentant des lésions complètes de la moelle épinière au-dessus du niveau T6 chez qui elle se situe entre 48% et 85% (3,4). Le signe le plus commun de l'HA est une élévation de la pression artérielle systolique déclenchée par une stimulation (douloureuse ou non douloureuse) en dessous du niveau de la lésion (3). Ces épisodes d'hypertension peuvent être accompagnés de céphalée, sudation profuse, flush cutané souvent localisé au niveau de la tête et du cou, et de modification du rythme cardiaque consistant le plus souvent en une tachycardie. L'hypertension résulte d'une activation sympathique incontrôlée et d'une vasoconstriction intense du territoire inférieur au niveau de la lésion de la moelle épinière, tandis que le flush et les céphalées s'expliquent par une activation réflexe du système nerveux parasympathique provoquant une vasodilatation. (5) Les critères diagnostiques incluent une augmentation de la pression artérielle systolique de 20 mmHg au-dessus de la ligne de base. Cependant, des niveaux de pression artérielle systolique atteignant 250 à 300 mmHg ont été rapportés chez des patients souffrant d'hypertension artérielle aiguë (1). Il est donc essentiel d'éviter ces hausses de pression artérielle lors d'une stimulation chirurgicale afin de prévenir des complications potentiellement mortelles telles que des hémorragies cérébro-méningées et rétiniennes, une ischémie myocardique, une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme voire un arrêt cardiaque (6).

Les stimulations des voies urinaires inférieures, telles que les cystoscopies et la chirurgie viscérale (3,7) sont parmi les déclencheurs les plus fréquents d'HA et révèlent souvent le diagnostic. Le fait que le patient ait présenté des signes et des symptômes évocateurs d'HA lors d'une cystoscopie souple réalisée sans anesthésie quelques jours avant l'opération nous a amené à le considérer comme ayant un risque élevé d'HA périopératoire. Plusieurs techniques anesthésiques ont été proposées pour bloquer l'activation sympathique au cours de la chirurgie et prévenir l'HA chez les patients prédisposés.

Les anesthésiques volatils modernes tels que le sévoflurane ont à la fois des propriétés vasodilatatrices et la capacité d'atténuer les réflexes sympathiques. Chez les patients subissant une litholapaxie transurétrale, la CE95%

de la concentration de sévoflurane en fin d'expiration, dans un mélange O2 : N2O à 50%, nécessaire pour bloquer l'HA était de 3,8% (8). Cette concentration peut être réduite de 30% par l'administration de rémifentanil à une concentration cible de 3 ng/mL (9).

Le blocage neuraxial par les anesthésiques locaux est un autre moyen efficace pour bloquer le système sympathique et ainsi atténuer l'HA peropératoire(12). Son utilisation est associée à une bonne stabilité cardiovasculaire et, bien que des difficultés techniques puissent survenir, la rachianesthésie semble réalisable dans la grande majorité des cas (11). L'utilisation de la péridurale a également été rapportée (13), les difficultés techniques et une installation incomplète du bloc sont plus fréquentes qu'avec la rachianesthésie en raison de déformations de la colonne vertébrale et de la distorsion de l'espace épidural après le traumatisme. La péridurale reste utile en postopératoire pour faciliter le contrôle de la douleur postopératoire, réduire les besoins en opioïdes et accélérer la réhabilitation postopératoire (10). Bien qu'il n'y ait aucune preuve formelle pour l'affirmer, l'utilisation de la péridurale en postopératoire pourrait théoriquement aider à prévenir la douleur viscérale et l'HA associée au retour du transit intestinal.

La lidocaïne par voie intraveineuse est de plus en plus utilisée pendant la chirurgie en tant que composante de l'analgésie multimodale. Elle contribue également à atténuer la réponse sympathique à la laryngoscopie (14) et a récemment été utilisée pour le traitement de l'HA (15). De plus, la lidocaïne par voie intraveineuse accélère la reprise du transit intestinal après une chirurgie abdominale (16). Lidocaïne et kétamine partagent plusieurs effets communs médiés par des mécanismes différents : elles ont des propriétés anti-inflammatoires, inhibent les récepteurs *NMDA* probablement par interaction au niveau de sites différents de ce récepteur, bloquent également les canaux sodiques. Pour toutes ces raisons, il semble pertinent de spéculer sur une potentialisation des effets de la lidocaïne et de la kétamine lors de leur infusion combinée par voie intraveineuse, comme cela a été rapporté lors d'infiltration périphérique et d'administration périmédullaire(23).

Le magnésium est aussi un adjuvant anesthésique fréquemment utilisé. En plus de ses propriétés anti-NMDA, il diminue les résistances vasculaires systémiques et réduit l'hypertension induite par les catécholamines(17) Le magnésium a également été utilisé avec succès pour traiter l'HA (18,19).

La place de l'analgésie péridurale au cours de la chirurgie a régulièrement diminué au cours des dernières années avec l'avènement de la chirurgie mini-invasive et le développement de schémas thérapeutiques d'analgésie multimodale (20). Nous pensons toutefois que cette technique a toujours un rôle à jouer dans des populations de patients spécifiques, telles que des patients avec des antécédents de lésions médullaires. Elle possède en effet une capacité unique à bloquer à la fois les voies sensorielles et les sorties sympathiques, ce qui présente un intérêt particulier pour la prévention de l'HA. Elle facilite également en postopératoire, la récupération de la fonction intestinale par son effet sur l'équilibre sympathique / parasympathique (10). L'utilisation per-opératoire de la lidocaïne par voie intraveineuse permet de diminuer les besoins en anesthésiques volatils(21). La lidocaïne possède des propriétés analgésiques et anti-hyperalgésiques et donc réduit les besoins en opioïdes permettant de limiter leurs effets secondaires (16). Grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et à son effet excitateur direct sur les muscles lisses intestinaux, la lidocaïne contribue à raccourcir la durée de l'iléus postopératoire (22). La lidocaïne intraveineuse et l'analgésie péridurale partagent plusieurs effets communs. Néanmoins, des mécanismes différents sous-tendent certaines de leurs propriétés communes, notamment l'effet antihyperalgésique, l'effet anti-inflammatoire, l'effet sur le transit intestinal, l'effet antitumoral. Cette complémentarité pharmacodynamique laisse présager un effet additif, jusqu'à présent non testé. Nous associons parfois ces deux techniques pendant la période opératoire uniquement pour éviter le risque de toxicité systémique en cas de coadministration prolongée (23).

En conclusion, les patients traumatisés médullaires sont amenés à subir fréquemment des interventions chirurgicales en rapport avec leur handicap ou pour des pathologies intercurrentes. Malgré l'absence de sensibilité, ils doivent systématiquement bénéficier d'une anesthésie pour prévenir les risques de survenue de crises dysautonomiques et réduire la morbidité et la mortalité de ces patients vulnérables. Il n'existe pas de consensus actuellement concernant la gestion anesthésique de ces patients. Nous avons présenté l'utilisation combinée de lidocaïne par voie intraveineuse et d'analgésie péridurale. Cette approche s'est avérée particulièrement efficace pour notre patient et mérite d'autres investigations.

RÉFÉRENCES

1. Alexander MS, Biering-Sorensen F, Bodner D, *et al*. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. Spinal Cord. 2009; 47: 36-43.
2. Petit JS, Delahaye JM, Malinovsky JM. Prise en charge périopératoire des traumatisés médullaires à la phase chronique. Ann Fr Anesth Reanim. 2008; 416-425.
3. Karlsson a K. Autonomic dysreflexia. Spinal Cord. 1999; 37: 383-91.
4. Colachis SC. Autonomic hyperreflexia with spinal cord injury. J Am Paraplegia Soc. 1992; 15: 171-86.
5. Huseyin Gunduz, Duygu Fidan Binak. Autonomic dysreflexia in spinal cord injury patients: an overview. Cardiol J. 2012; 19: 215-19.
6. Yoo KY, Jeong CW, Kim WM, *et al*. Fatal cerebral hemorrhage associated with autonomic hyperreflexia during surgery in the prone position in a quadriplegic patient: A case report. Minerva Anestesiol. 2010; 76: 554-558.
7. Liu N, Zhou M, Biering-Sørensen F, *et al*. Iatrogenic urological triggers of autonomic dysreflexia: a systematic review. Spinal Cord. 2015; 53: 500-509.
8. Yoo KY, Jeong CW, Kim SJ, *et al*. Sevoflurane concentrations required to block autonomic hyperreflexia during transurethral litholapaxy in patients with complete spinal cord injury. Anesthesiol. 2008; 108: 858-863.
9. Yoo KY, Jeong CW, Kim SJ, *et al*. Remifentanil decreases sevoflurane requirements to block autonomic hyperreflexia during transurethral litholapaxy in patients with high complete spinal cord injury. Anesth Analg. 2011; 112: 191-197.
10. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Anesthesiol. 1995; 82: 1474-1506.
11. Hambly PR, Martin B. Anaesthesia for chronic spinal cord lesions. Anaesthes. 1998; 53: 273-289.
12. Sharpe EE, Arendt KW, Jacob AK, *et al*. Anesthetic management of parturients with pre-existing paraplegia or tetraplegia: A case series. Int J Obstet Anesth. 2015; 24: 77-84.
13. Murphy DB, McGuire G, Peng P. Treatment of autonomic hyperreflexia in a quadriplegic patient by epidural anesthesia in the postoperative period. Anesth Analg. 1999; 89: 148-9.
14. Qi DY, Wang K, Zhang H, *et al*. Efficacy of intravenous lidocaine versus placebo on attenuating cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation: a systematic review of randomized controlled trials. Minerva Anestesiol. 2013; 79: 1423-35.
15. P L, P F. Autonomic hyperreflexia after spinal cord injury managed successfully with intravenous lidocaine: A case report. Patient Saf Surg. 2016; 10: 4–6.
16. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, *et al*. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. Br J Anaesth. 2016; 116: 770-83.
17. Herroeder S, Schonherr ME, De Hert SG, *et al*. Magnesium--essentials for anesthesiologists. Anesthesiol. 2011; 114: 971-993.
18. Jones NA, Jones SD. Management of life-threatening autonomic hyper-reflexia using magnesium sulphate in a patient with a high spinal cord injury in the intensive care unit. Br J Anaesth. 2002; 88: 434-438.
19. Maehama T, Izena H, Kanazawa K. Management of autonomic hyperreflexia with magnesium sulfate during labor in a woman with spinal cord injury. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183: 492-493.
20. Rawal N. Epidural Technique for Postoperative Pain. Reg Anesth Pain Med. 2012; 37: 310-317.
21. Hans GA, Lauwick SM, Kaba A, *et al*. Intravenous lidocaine infusion reduces bispectral index-guided requirements of propofol only during surgical stimulation. Br J Anaesth. 2010; 105: 1-9.
22. Report C, Baumann A, Audibert G, *et al*. Continuous intravenous lidocaine in the treatment of paralytic ileus due to severe spinal cord injury. Acta Anaesthesiol Scand. 2009; 53: 128-130.
23. Joris J, Maquoi I. Utilisation intraveineuse de la lidocaïne pour l'analgésie postopératoire. Des questions persistent ! Conference d´actualsation SFAR 2015

CORRESPONDANCE

Dr. AUDREY FOALENG

CHR Mons Hainaut

Anesthésie

Avenue Baudouin de Constantinople 5, 7000 Mons

0484976892

audrey.foaleng@jolimont.be

La médecine du futur Ces technologies qui nous sauvent déjà (Philippe Coucke)

Pr Frédéric Thys

Analyse de l'ouvrage : Pr. Frédéric THYS
Directeur du Service des Urgences,
Grand Hôpital de Charleroi, Belgique

Préface du Dr Valérie Kokoszka
Centre d'Ethique Médicale,
Université Catholique de Lille, France

Paru en 2019 aux Editions Mardaga,
1050 Bruxelles.
https://www.editionsmardaga.com/catalogue/la-medecine-du-futur/

En 2019, assumer son statut de professionnel de la santé est extrêmement exigeant. Le nombre croissant de maladies chroniques, le manque de personnel médical, le nombre exponentiel de tâches administratives, le coût des traitements médicaux et l'augmentation de l'espérance de vie constituent d'immenses défis au quotidien. A ces constats, la présence croissante de la santé digitale, qui ne fait pas seulement référence à la transformation technologique, modifie fondamentalement la relation avec le patient et les conditions de traitement (1). Les géants du numérique projettent et organisent la mutation de nos environnements de vie, y compris privée. Ainsi, presque sans résistance, nous équipons nos maisons et nos voitures d'assistants vocaux qui servent la volonté de ces acteurs numériques de mettre en place des plateformes ubiquitaires à l'écoute de toutes nos conversations… pour mieux nous (as)servir ? Dans le domaine de la santé, si la plupart des médecins, depuis une vingtaine d'années, sont en contact avec la numérisation de la profession, leur formation n'a pas anticipé les besoins de ce nouvel écosystème où interagissent, de plus en plus clairement, la « deep medecine » constituée de big data, médecine génomique, intelligence artificielle ou réalité virtuelle et/ou augmentée (2).

Ainsi dans un contexte où les patients et les médecins vont interagir de plus en plus avec les applications numériques et les avancées technologiques, le livre « *La médecine du futur. Ces technologies qui nous sauvent déjà* » de Philippe Coucke vient à point nommé. En effet, dans un propos structuré et mûrement réfléchi, l'auteur invite tout d'abord chaque lecteur, au travers d'exemples tirés de la vie quotidienne et aussi universels que l'habitat, la mobilité et le travail, à prendre la mesure de ce basculement inexorable vers une configuration inédite de nos environnements. Le domaine de la santé, enjeu principal du livre, est alors abordé assez naturellement, mais avec un questionnement réel sur la paradoxale inertie du secteur, son inefficience problématique qui transparaît également dans son utilisation actuelle des outils numériques. En effet, même équipé de ces derniers, chaque professionnel de la santé reste englué

dans de nombreuses tâches administratives ou cliniques chronophages, car l'absence d'intégration de ces avancées impose des temps de collecte et d'enregistrements parfois redondants de données utiles.

Ainsi, après avoir consacré un chapitre dense et passionnant sur les avancées qui ont jalonné l'évolution de la médecine de la nuit des temps à nos jours, l'auteur questionne la nécessité du changement de paradigme, nécessaire berceau des forces qui doivent être mobilisées pour construire un nouvel écosystème face à ce déterminisme technologique. Ce nouvel écosystème constitué des NBIC (nanotechnologies, biotechnologies, technologies de l'information et sciences cognitives) est assez disruptif pour tous les acteurs concernés, y compris les patients qui deviendront, progressivement, coproducteurs de données médicales. Pour l'auteur, ce nouvel environnement ne peut être envisagé sans l'intelligence artificielle (IA) qui sera incontournable et indispensable pour aborder, face à la masse de données générées, les constituants essentiels que sont le processus du diagnostic, l'établissement du plan thérapeutique et, aussi, la prévision de plus en plus affinée du pronostic. Les domaines de cette IA sont largement expliqués et illustrés, abordant ainsi, entre autres, les inévitables « chatbots » médicaux et autres objets connectés utiles à la récolte des signes cliniques pertinents ou à la demande d'examens complémentaires. L'aide au diagnostic et au choix thérapeutiques est abordée et pose la question de qui détiendra encore la décision thérapeutique au vu des outils actuellement développés, par exemple dans le domaine de l'oncologie. Ce nouvel écosystème, au travers de l'intégration de l'analyse génomique dans ses avancées en IA, devrait permettre une médecine de précision inconnue à ce jour et qui verra, au travers de la télémédecine, de réelles modifications de ses lieux de soins. Au vu de ces vagues de plus en plus rapides et intenses d'évolution de notre société, y compris médicale, il apparaît clairement que nos dossiers médicaux s'avèrent obsolètes et qu'il est urgent de faire évoluer le système. Il convient de s'inspirer de l'approche « blockchain » dont la conception même permet la transmission de données de façon traçable entre utilisateurs de confiance. Il est important d'éviter les dérives possibles d'une centralisation de ces éléments sensibles dès aujourd'hui, mais encore plus demain avec l'explosion de leurs productions par les multiples « devices » et interfaces du nouvel écosystème. Cette urgence à faire progresser sans délai notre nouveau biotope doit être considérée prestement pour éviter qu'elle soit totalement orchestrée par les GAFAMA (Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft, Alibaba) et les NATU (Netflix, Airbnb, Tesla, et Uber). Pour ces derniers, les valeurs et les enjeux seront sans conteste, à mon sens, bien différents d'une approche centrée sur les besoins en santé publique et notre liberté des politiques de soins et de relation au malade. Ainsi, le progrès est en marche pour faire évoluer le paradigme de soins, de la réparation des hommes à l'augmentation des capacités de ceux-ci, dans des proportions qui seront croissantes, qui intégreront la génétique et qui questionnent sur le concept même de la mort au sens actuel. L'auteur aborde enfin deux domaines qui se doivent d'évoluer, à savoir le cadre réglementaire et la formation des professionnels de la santé.

Face à cette évolution brillamment exposée par l'auteur, la question de la place des acteurs de la santé est à réinventer. Il faut capitaliser sur l'opportunité offerte par ces nouvelles technologies de reconquérir le temps libéré pour se réapproprier ce qui fait sens pour chaque soignant, à savoir l'accompagnement, l'apport d'explications précieuses, la coordination des parcours de soins et, ainsi, retrouver l'espace pour une véritable empathie offerte aux plus fragiles.

Pour conclure, on ne sort pas indemne de la lecture de cet ouvrage. Si, a priori, certains peuvent imaginer que le côté inexorable de cette évolution nous entraîne sans grande capacité de réagir, on est vite convaincu que l'existence même d'un tel livre est capitale pour mobiliser chacun d'entre nous à s'approprier les attendus et les limites de ce futur si proche pour être un acteur pertinent et éclairé du changement. Ce changement doit être au bénéfice des patients, mais aussi de notre art, sans sacrifier le moindre espace de notre liberté thérapeutique.

Ce livre, né d'une invitation que j'ai formulée à l'auteur il y a quelques mois, dépasse toutes les attentes, car il interpelle la société bien au-delà de la sphère médicale. Il est donc inutile de le recommander car il s'impose comme une pierre angulaire de notre nouvelle culture en matière de santé numérique.

RÉFÉRENCES

1. Mesko B, Györffy Z.— The rise of the empowered physi- cian in the digital health era : Viewpoint. J Med Internet Res, 2019, 21(3):e12490.
2. Daniel Sicart.— «Les médecins au 1er janvier 2013», Document de travail, Série statistiques, n° 179, Drees, 2013.

F. Thys

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).

Processus d'évaluation (peer-review) et acceptation des articles

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

Articles

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

  Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.
- Coordonnées des auteurs

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

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

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

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

Les références bibliographiques

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

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

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

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. Louvain Med. 2014; 133 (9): 634-638.
Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

Droits d'auteur

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

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

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

Protection de la vie privée des patients

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

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

Conflits d'intérêts

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

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

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

Article submission

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

Peer-review process and acceptance of articles

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

Articles

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

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

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

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

It will include

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a "Practical Recommendations" insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.

  NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details

  Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).

  For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports

  Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

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

References

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

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

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

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. Louvain Med. 2014; 133 (9): 634-638.
Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

Copyright

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

Protecting patient privacy

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

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

Conflicts of interest

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

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be

Ama Contacts

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

Professeur·es émérites 2019

Histoire de la médecine
Naissance de la médecine anatomo-clinique

Art et médecine
De Van Gogh à Chagall, le lieu thérapeutique

Ama Contacts

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

Sommaire

Editorial
"Comment aborder la complexité du fonctionnement du cerveau humain?"
Jean-Marie Maloteaux 3

L'Ama Contacts met à l'honneur les professeurs émérites 2019
..... 4

Histoire de la médecine
Naissance de la médecine anatomo-clinique, Paris 1794-1848
Jean-Claude Debongnie 14

Art et médecine
De Van Gogh à Chagall, le lieu thérapeutique
Carl Vanwelde 17

Editorial

"COMMENT ABORDER LA COMPLEXITÉ DU FONCTIONNEMENT DU CERVEAU HUMAIN ?"

À l'occasion de la cérémonie d'hommage aux professeurs émérites en novembre 2019, le professeur Richard Frackowiak a présenté un exposé remarquable sur les techniques d'exploration du cerveau humain et la compréhension de son fonctionnement. Le Professeur R. Frackowiak est neurologue et neuroscientifique, il a étudié et enseigné la neuroanatomie fonctionnelle à Londres (Univ. College London ; Queen Square), Paris (DEC, Ecole Norm. Sup), Lausanne (CHUV-Lausanne ; EPFLausanne) et possède un curriculum exceptionnel. Il a participé aux développements des techniques d'imagerie cérébrale depuis plus de 30 ans. Il a publié à ce sujet un livre « Atlas du cerveau » qui contient de superbes images commentées qui illustrent les zones fonctionnelles cérébrales, les connexions et les faisceaux nerveux qui sous-tendent les activités nerveuses (*Le grand atlas du cerveau, ISBN 978-2-344-03153-7, 208 pages, 2018*). Outre ces travaux en imagerie cérébrale, le Professeur Frackowiak s'est beaucoup impliqué dans des recherches concernant la plasticité cérébrale, la neurogénétique, la gestion des grandes bases de données en neurosciences. En 2013 il est nommé co-directeur du « Human brain project » qui vise entre autres à exploiter au mieux les immenses données disponibles sur le fonctionnement cérébral pour en tirer des algorythmes et des bases utiles à la recherche médicale. Le Professeur Frackowiak plaide pour un partage large des données médicales, dans le respect des règles légales et des exigences de confidentialité bien entendu, et pour une intégration des données phénotypiques et anatomiques des maladies neurologiques. La puissance actuelle

Ama Contacts
Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

Comité de rédaction
Martin Buysschaert, André Bosly, Dominique Vanpee, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongnie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Cassian Minguet, Daniel Vanthuyne, Yves Pirson

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.
Nous appliquons la nouvelle orthographe, grâce au logiciel Recto-Verso développé par les linguistes informaticiens du Centre de traitement automatique du langage de l'UCLouvain (CENTAL).

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

des techniques numériques, les « Big Data », les réseaux internationaux, les communications extrêmement rapides changent fondamentalement les possibilités de collecte et d'analyse des données. L'intégration des données des neurosciences fondamentales et des données cliniques sont selon lui susceptibles d'enrichir considérablement nos connaissances et le traitement des maladies nerveuses. Le Professeur Frackowiak pose aussi les questions éthiques qui accompagnent sa démarche : est-il éthique de sous-utiliser les informations disponibles ? de ne pas exploiter au mieux les ressources accumulées ? de ne pas utiliser les techniques nouvelles disponibles (technologies numériques et méthodes statistiques en rapport) ? de ne pas échanger largement les données et résultats acquis ? Nous sommes entrés dans une ère nouvelle, les neurosciences et la clinique neurologique doivent être à la pointe du développement et du bénéfice de ces progrès.

Pr. Jean-Marie Maloteaux

HOMMAGE AUX

PROFESSEUR·ES ÉMÉRITES 2019

du Secteur des sciences de la santé
de l'Université catholique de Louvain,
des Cliniques universitaires
Saint-Luc et du CHU UCL Namur

UCLouvain

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES

CHU UCL NAMUR

ALAIN BRABANT

Alain Brabant est diplômé licencié en sciences dentaires à l'UCL en 1977 en faisant partie de la première cohorte du « nouveau régime » (2 candidatures et 3 licences). Il est donc formé sur les deux sites (Leuven et Woluwe) et entreprend directement une spécialisation en prothèse dentaire qu'il termine en 1980. Il poursuit ensuite sa carrière à temps plein aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Bien que ses nombreuses charges d'encadrement soient très chronophages, il s'investit rapidement dans les techniques de prothèses fixées permettant de remplacer des dents absentes en mutilant le moins possible les autres dents tout en assurant un résultat esthétique et fiable. Il optimise le protocole des restaurations pelliculaires collées dont il devient un expert international. C'est sur ce sujet qu'il présente une thèse de doctorat en 2001. Il devient chargé de cours et chef de clinique dans son service. Alain Brabant publie des articles et des chapitres de livres. Il fait de nombreuses communications didactiques nationales et internationales pour lesquelles il reçoit en 2000 le prix du meilleur conférencier de l'année décerné par la Société Odontologique de Paris.

Dès 1988 il contribue considérablement à l'optimisation des restaurations prothétiques sur implants dentaires et introduit en 2006 aux Cliniques universitaires Saint-Luc les techniques de planifications virtuelles 3D. Plus récemment, il développe les techniques d'empreintes numériques : toutes ces avancées sont devenues incontournables aujourd'hui.

Pendant de nombreuses années, il s'occupe de l'organisation des soins encadrés et des soins spécialisés au sein de l'Ecole de médecine dentaire et de stomatologie (EMDS) où il prend également en charge plusieurs chantiers de rénovation : le nouveau laboratoire préclinique, une nouvelle salle de soins pour les stagiaires et une extension pour les soins spécialisés. Il participe encore aujourd'hui au projet de délocalisation de l'EMDS.

ETIENNE DE PLAEN

Après une thèse en chimie à l'UCL dans le laboratoire du professeur Inaki de Aguirre, Etienne De Plaen est engagé en 1981 par le professeur Thierry Boon-Falleur à l'Institut Ludwig pour la recherche sur le cancer afin d'y introduire les techniques de biologie moléculaire. L'enjeu à l'époque est de caractériser les gènes codant les antigènes tumoraux, une étape cruciale pour développer l'immunothérapie du cancer. Ils y parviennent après une dizaine d'années d'intense labeur.

Parallèlement à son activité de chercheur, Etienne De Plaen commence en 1990 à donner un cours de génie génétique à l'Institut Paul Lambin qui vient d'ouvrir une section de biotechnologie pour les étudiants en chimie. Et en 2000, le professeur Guy Cornelis qui a décidé de poursuivre sa carrière en Suisse, demande à Etienne De Plaen de le remplacer pour donner à l'UCL un cours décrivant les techniques de biologie moléculaire aux étudiants de pharmacie et sciences biomédicales. Le responsable de ce cours est le professeur Jean-Noël Octave. Pouvoir interagir avec lui pendant de nombreuses années pour que le cours suive sans arrêt l'évolution rapide des techniques de biologie moléculaire est une expérience particulièrement enrichissante et pédagogiquement fructueuse.

Etienne De Plaen passe 38 ans de sa vie professionnelle comme chercheur à l'Institut Ludwig en interaction constante avec les étudiants à la fois pendant les cours, mais aussi au laboratoire puisqu'il encadre de nombreux stagiaires, mémorants et doctorants. Au cours des 10 dernières années, il est particulièrement heureux de voir se concrétiser les intuitions de Thierry Boon-Falleur puisque l'immunothérapie du cancer a pu montrer sa surprenante efficacité pour le traitement de cancers difficiles à traiter comme le mélanome ou le cancer du poumon.

CHANTAL DOYEN

Chantal Doyen est diplômée docteure en médecine en 1978 et termine sa spécialisation en médecine interne en 1983 après 1 an à Rotterdam et 2 ans 1/2 en hématologie sous la houlette des Prs Sokal, Michaux et Ferrant. Elle rejoint alors André Bosly aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne pour développer le Service d'hématologie qu'il a créé en 1974. Elle est nommée professeure en 2011 et participe au cours du 2ème cycle d'hématologie. Jusqu'en 1999, elle assume en plus l'oncologie non pulmonaire.

En 1989, grâce au soutien du Pr Prignot et de Mr Jansen, elle fonde avec le Dr Ph. Randour et P. Janne, la 1ère équipe mobile intra-hospitalière de soins palliatifs, aidée rapidement par le Dr Choteau. Elle est membre fondateur de la Fédération Wallonne de soins palliatifs et de l'association de soins palliatifs de Namur dont elle est présidente. Elle enseigne dans ce domaine et participe au développement des soins palliatifs en Belgique.

En hématologie, elle assure avec André Bosly puis avec Christian Chatelain tous les aspects de l'hématologie clinique, y compris les intensifications avec autogreffe et allogreffe. En recherche clinique, elle participe avec André Bosly à la fondation du GELA devenu LYSA. Puis grâce au Pr J-L Michaux, elle devient membre du CA de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) et participe au comité Myélome de la *Belgian Hematology Society* (BHS) et à 2 reprises au board de celle-ci.

Depuis le début de l'épidémie, elle assure à Godinne la prise en charge des patients HIV avec le support des Prs Vandercam et Yombi, en collaboration avec les infectiologues depuis 2001.

Elle est très heureuse d'avoir pu vivre ces 36 années riches en progrès et d'avoir pu y participer grâce à la recherche clinique. Elle se réjouit du développement du Service d'hématologie qui compte actuellement 8 membres sous la houlette du Pr M. André qui l'a remplacée comme chef de service en 2013.

Elle est mariée, mère de 3 enfants et a 2 petits-enfants.

DEBARATI GUHA-SAPIR

Professor Debarati Guha is from India and studied classical epidemiology in Johns Hopkins University. She finished her PhD under Prof. Michel Lechat in UCLouvain. Debby started her career in epidemiology of childhood leukemia and paper industry in Wisconsin. After her arrival in Brussels in 1985, she moved to UCLouvain from KUL to work on applications of epidemiology in humanitarian settings-disasters and civil war.

She established a WHO Collaborating Centre in UCL and heads the Centre for Research on Epidemiology of Disasters (CRED). Having published widely in leading journals including New England Journal of Medicine, Science, British Medical Journal and PLOS Med, she now writes also in international newspapers and planning a blog.

Two of her papers in The Lancet, on mortality in Darfur and weapon deaths in Syria, were contributions, which changed scientific thinking in disaster epidemiology. Her research led to an invited paper in NEJM and close collaborations with Karolinska and Max Planck Institutes. She advocates for the importance of evidence in measuring human impact of conflicts and has been instrumental in initiating some of the key data platforms on conflict and disasters today. Currently she is working on modelling measles epidemics in refugees and expanding her work on heatwaves and health.

Prof. Guha-Sapir sits on several global expert committees of WHO, UNICEF and Wellcome Trust, is a member of the Belgian Royal Academy of Medicine and sits on two Lancet Commissions Peace, Health and Conflict. Many of her former PhD students are in promising careers in institutions such as UGent, Johns Hopkins and EC-Joint Research Centers. She is widely known for having founded two global databases on climate disasters. The Emergency Events Database or EMDAT (www.EMDAT.be) contains data on the occurrence and impact of disasters, and serves as the basis for the IPCC (GIECC) and most UN reports. The second database is a unique contribution on mortality and nutritional impact data from conflict-affected populations. Both of these serve as global research reference sources for top universities and UN agencies.

MARC HAMOIR

Marc Hamoir obtient son diplôme de docteur en médecine à l'Université catholique de Louvain en 1978. Durant sa formation en Oto-Rhino-Laryngologie, il séjourne un an au CHU de Montpellier où il s'intéresse à la chirurgie des tumeurs de la face et du cou. En 1986, il obtient une compétence en chirurgie cervico-faciale et complète sa formation en chirurgie oncologique au *MD Anderson Cancer Center*, Houston, au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, New-York et au *Children Hospital-Harvard Medical School*, Boston, grâce à l'obtention d'une bourse de la Fondation Saint-Luc.

Marc Hamoir fait sa carrière aux Cliniques universitaires Saint-Luc dans l'Unité de chirurgie cervico-faciale du service d'ORL, dont il obtient la responsabilité en 1998. La même année, il fonde la Clinique de cancérologie cervico-maxillo-faciale avec Hervé Reychler et Vincent Grégoire. En 2005, il devient directeur du Centre du cancer qui deviendra l'Institut Roi Albert II de cancérologie et hématologie. Durant près de 20 ans, il est membre du Conseil médical des Cliniques universitaires Saint-Luc dont il occupe la fonction de secrétaire sous la présidence de Stany Pauwels. Il est secrétaire du groupe FNRS des tumeurs de la tête et du cou. Il est membre titulaire de l'Académie royale de médecine et président honoraire du conseil d'administration de la Fondation belge contre le cancer.

Marc Hamoir est membre de l'*editorial board* et *"peer reviewer"* de 13 journaux scientifiques internationaux. Il est l'auteur de plus de 230 articles scientifiques et chapitres de livres portant sur les tumeurs de la face et du cou. Il est orateur invité lors de nombreux congrès internationaux et nationaux. Mais par dessous tout, il privilégie la disponibilité et les contacts auprès des patients et de leur entourage auxquels il accorde toujours la priorité.

Marc Hamoir est marié, père de 2 enfants et grand-père de 6 petits-enfants avec lesquels il entretient une grande complicité, donnant ainsi raison à Tristan Bernard qui faisait remarquer que si pour les petits-enfants, la vie n'est pas encore assez sérieuse, pour les grands-pères, elle ne l'est plus autant.

DENIS HERS

Denis Hers est diplômé docteur en médecine en 1978 et candidat en philosophie en 1980. Il se spécialise en psychiatrie sous la responsabilité des Prs P.Guilmot et L. Cassiers.

En 1984, il rejoint l'unité assuétudes au Centre Chapelle-aux-Champs dans le cadre de laquelle il publie ses premiers articles. En 1985, il propose le terme de toxicorexie pour désigner ces situations où un trouble des conduites alimentaires est étroitement associé à une dépendance à l'alcool, aux médicaments ou aux drogues. En 1987, il propose une typologie familiale de l'alcoolisme qui est ensuite développée par J.P. Roussaux et reconnue internationalement.

En 1989, il devient chef de service à l'Institut neurologique belge (INB), qui est ensuite repris par les Cliniques de l'Europe. En 1991, il est nommé chef de clinique adjoint sur les sites de l'INB et du Centre Chapelle-aux-Champs. En 1998, il est nommé directeur du Centre Chapelle-aux-Champs, poste qu'il occupe jusqu'à la fin de sa carrière. Il est également Directeur médical du Centre d'Accueil et de Traitement du Solbosch (CATS), une communauté thérapeutique pour patients dépendants aux drogues. En 1998, il fonde avec le Pr Michel Declercq, l'asbl Addictions qui a pour mission la liaison entre l'ambulatoire et l'hospitalier dans la prise en charge des patients dépendants aux drogues.

Tout au long de sa carrière, il donne de nombreux cours en Faculté de médecine, en Faculté de Santé publique et à l'Institut supérieur d'enseignement infirmier (ISEI). Ses sujets de prédilection sont les dépendances à l'alcool et aux drogues, la prise en charge des psychoses et l'anorexie mentale. En 2011, avec d'autres membres du réseau de soins, il crée le Certificat universitaire de formation continue intitulé « Pratiques de consommation et conduites de dépendances ».

De 2006 à 2012, il est président de la Ligue bruxelloise pour la santé mentale. De 2011 à 2019, il est président de l'Association des Services de psychiatrie et de santé mentale de l'UCL (APSY-UCL).

Il est marié et père de 4 enfants.

PATRICE LALOUX

Patrice Laloux est diplômé docteur en médecine à l'UCL en 1979 et spécialiste en neurologie en 1984. Après une année passée dans le laboratoire de neurophysiologie du professeure G. Aubert, il est nommé en 1986 résident pour fonder un service complet de neurologie aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne sous l'autorité du professeur E.C. Laterre et J. Prignot. L'activité clinique se développe rapidement et le service comprend aujourd'hui 6 neurologues et 4 assistants MACCS.

Patrice Laloux accède au titre de chef de service en 1996 et devient chef du Département de neuropsychiatrie et pathologie spéciales de 2006 à 2010, puis chef du Département de médecine interne de 2015 à 2017. Il est nommé professeur ordinaire à l'UCL en 2007 et collabore avec l'université de Namur où il est nommé professeur académique en 2005. Il dispense un enseignement de qualité en neuro-anatomie, en propédeutique neurologique, et la neurologie en co-titulariat pour les étudiants de l'UCL en master.

Ses recherches se portent rapidement sur les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, avec une thèse d'agrégé de l'enseignement supérieur défendue en 1997 intitulée « Classification et prédiction du pronostic de l'ischémie cérébrale aiguë par la technique de la scintigraphie cérébrale (SPECT) ». Patrice Laloux publie 140 articles dont 83 référencés et présente plus d'une centaine de communications scientifiques. Il crée en 1990 la première unité neuro-vasculaire en Belgique et est le premier à traiter les AVC par la thrombolyse intraveineuse. Il fonde en 1999 le *Belgian Stroke Council* pour promouvoir la recherche clinique et la prise de conscience par la population des facteurs de risque et de l'urgence d'un traitement en phase aiguë.

Il est marié et père de 2 enfants.

DOMINIQUE LATINNE

Dominique Latinne est diplômée docteure en médecine en 1977 (à l'âge de 23 ans) et spécialiste en biologie clinique en 1982. Elle obtient le diplôme universitaire de transfusion sanguine à l'Université de Paris en 1984 et l'agrégation de l'enseignement supérieur en 1997 (thèse sur les anticorps monoclonaux en transplantation).

Elle mène sa carrière aux Cliniques universitaires Saint-Luc dans le Service de biologie hématologique en orientant sa spécialisation vers l'hématologie, l'immunologie et l'histocompatibilité (HLA).

En 1990, avec le soutien de la Fondation Saint-Luc, elle fait un séjour de 18 mois chez le professeur D.H. Sachs au Massachussets General Hospital de Boston, et à l'Harvard Medical School pour se perfectionner en immunologie de transplantation.

À son retour elle poursuit ses travaux dans l'Unité d'immunologie expérimentale du professeur H.Bazin dans le domaine des anticorps monoclonaux où elle oriente la recherche vers leur développement et leur application en transplantation d'organes et de cellules souches hématopoïétiques.

Elle gravit les échelons dans le Service de biologie hématologique dont elle assume la responsabilité de cheffe de service de 2002 à 2019. Elle est en parallèle responsable de l'Unité d'immunologie expérimentale de 2000 à 2004 où elle encadre de nombreux mémoires et doctorats en immunologie.

Titulaire de plusieurs cours dans ces domaines, elle est nommée chargée de cours à l'UCL en 1997 et professeure clinique en 2003. Fin 2015, elle est nommée coordinatrice du Centre de thérapie cellulaire et tissulaire aux Cliniques universitaires Saint-Luc où elle assure la gestion de 2 banques de matériel corporel humain (MCH) : banque de cellules souches hématopoïétiques et banque de sang de cordon.

Elle coordonne et préside le Master interuniversitaire de spécialisation en médecine transfusionnelle de 2015 à 2019.

BERNARD LE POLAIN DE WAROUX

Bernard le Polain de Waroux est diplômé docteur en médecine de l'UCL en 1979 et de l'Institut de médecine tropicale en 1980. De 1980 à 1986, il est médecin directeur d'hôpital et de région sanitaire au Rwanda. Il y supervise une zone de santé de 100.000 habitants, 7 centres de santé et contrôle la construction de l'hôpital de Murunda. De 1984 à 1986, il assure la présidence du bureau des formations médicales agréées du Rwanda (Bufmar) qui organise 120 formations médicales, toutes confessions confondues.

De 1986 à 1991, Bernard le Polain revient sur les bancs de l'école et suit une formation en anesthésiologie avec un tropisme pour la douleur chronique et effectue un stage à la *Pain Relief Center* de Liverpool. Il est ensuite nommé permanent dans le Service d'anesthésiologie jusqu'en 2019 et travaille en collaboration avec l'équipe de consultation de douleur chronique dont Jean-Louis Scholtès, Léon Plaghki et Jean-Marie Limpens. Il assume des responsabilités croissantes dans le domaine des techniques algologiques et devient responsable du Centre de la douleur et ensuite du Centre de lutte contre la douleur.

De 1997 à 2000, Bernard le Polain est nommé secrétaire puis président de la *Belgian Pain society* (2000-2003). Dans ce cadre, il réalise un 'Livre Blanc ' et obtient les premiers subsides publics pour la création des centres de la douleur. Dans le domaine de l'anesthésie, comme chef de clinique, il collabore de façon privilégiée avec les orthopédistes.

Bernard le Polain s'investit dans le secteur de la coopération avec les pays du sud. Il est responsable du projet de collaboration avec le Bénin et enseigne à plus de 150 anesthésistes d'Afrique francophone formés à Cotonou depuis 1996, programme dans lequel il est toujours investi aujourd'hui. Il est également à la tête d'un projet de coopération avec Kinshasa. Dans ce cadre, il renforce l'équipe d'anesthésistes et développe la recherche dans le domaine de la douleur. Bernard le Polain est collaborateur de la Société d'anesthésie réanimation d'Afrique francophone et coordinateur la Commission au développement du Secteur des sciences de la santé (CD3S ex CIDMED).

MARIE-CHRISTINE MANY

Marie-Christine Many est licenciée en sciences biologiques de l'UCL (1977). Dès juillet 1977, elle intègre le laboratoire d'histologie du professeur Stanislas Haumont. Elle y réalise une licence en sciences biomédicales (1979), un doctorat en sciences biologiques (1982) et l'agrégation de l'enseignement supérieur (1989) dont la thèse est intitulée « le goitre nodulaire expérimental ».

Depuis 1989, Marie-Christine Many poursuit avec son équipe des recherches dans le domaine de la thyroïdologie, principalement en mettant au point des modèles expérimentaux de maladies auto-immunitaires dont la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow. Elle consacre ces dix dernières années à l'étude de l'ophtalmopathie thyroïdienne, en collaboration avec les endocrinologues, ophtalmologues, chirurgiens des Cliniques universitaires Saint-Luc, mais aussi avec le groupe de L'IRIBHN (ULB) créé par le professeur Dumont et d'autres laboratoires en Europe (Bern, Luxembourg, Rotterdam, Cardiff, Leipzig). Marie-Christine Many est membre et fait partie du comité exécutif de l'*European Thyroid Association*.

L'activité principale de Marie-Christine Many est l'enseignement. Elle est nommée successivement chargée de cours invitée (1988), chargée de cours (1993), professeure (1998) et professeure ordinaire (2012). Elle enseigne la biologie générale (évolution animale et embryologie humaine), l'histologie générale et l'histologie spéciale à la Faculté de médecine et médecine dentaire et à la Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales.

Marie-Christine Many suit les préceptes du professeur Haumont en favorisant l'intégration théorie-pratique et le travail actif au microscope dans l'enseignement de l'histologie. Elle dynamise cet enseignement en initiant la rénovation des salles didactiques informatisées et en développant la microscopie virtuelle. Son but est d'assurer un enseignement très pédagogique avec le souci permanent d'aider les étudiants pour les amener à la réussite. Elle est présidente des comités d'année de Bac1 et du jury de Bac1 médecine pendant près de 20 ans et, ces trois dernières années, présidente du jury de Baccalauréat en médecine.

HENRI NIELENS

Henri Nielens a un parcours académique et professionnel peu classique. Après ses études secondaires, il mène de front du sport de compétition de haut niveau en patinage de vitesse et une licence en éducation physique à l'UCL. A la fin de son cursus, étudiant chercheur dans l'unité FYMU de physiologie musculaire du professeur Maréchal, il entame des études de médecine à l'âge de 24 ans. Il complète sa formation par une spécialisation en médecine physique et réadaptation ainsi qu'en médecine du sport. Il débute sa carrière aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 1991. A l'âge de 50 ans, il finalise une thèse en sciences biomédicales intitulée « Evaluation des capacités physiques et réactivation physique des patients douloureux chroniques », sous la direction du professeur Léon Plaghki. Il poursuit des travaux de recherche dans ce domaine et collabore à différentes études en physiologie musculaire avec les professeurs M. Francaux, L. Deldicque et P. Hespel de la KUL.

Henri Nielens est actif au sein de la consultation de médecine du sport et du laboratoire de l'effort à Louvain-la-Neuve et consulte dans le Service de médecine physique aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Il enseigne à la Faculté des sciences de la motricité et à la Faculté de médecine et médecine dentaire.

Henri Nielens assure la chefferie du Service de médecine physique durant une dizaine d'années et accède au poste de directeur médical adjoint aux côtés des professeurs Jacques Melin puis Jean-François Gigot. Outre ses mandats au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc et de l'UCLouvain, il est entre autres président du conseil d'administration de l'asbl de gestion du Centre sportif Mounier, de la Société royale belge de médecine physique et réadaptation et de Handicap international Belgique. Il est aussi responsable de la cellule médico-scientifique du Comité olympique belge dont il est administrateur. En 2000, il accompagne les athlètes belges aux jeux olympiques de Sidney comme médecin d'équipe.

Après 5 années passées à la direction médicale, il termine sa carrière en retrouvant son « métier de base » de médecin clinicien académique. Il est marié et père de 2 enfants.

JEAN RENKIN

Après une enfance au Congo Belge, Jean Renkin réalise son parcours scolaire au Collège Saint-Michel à Bruxelles. Il effectue ses candidatures en médecine à Namur, suivies de quatre années de doctorat à Leuven et à Woluwe. Il est diplômé docteur en médecine en 1979 et termine sa spécialisation en médecine interne/ cardiologie en 1985, après deux ans passés à l'Institut de cardiologie de Montréal. Il développe au sein du Service de soins intensifs des Cliniques universitaires Saint-Luc la technique de dilatation coronaire par ballonnet puis par stent. Il est agrégé de l'enseignement supérieur en 1992 et ensuite nommé professeur clinique.

Il intègre un peu plus tard le Service de cardiologie et participe activement au développement de ce qui s'appelle aujourd'hui la cardiologie interventionnelle couvrant non seulement la pathologie coronarienne mais aussi valvulaire (TAVI) et structurelle. La recherche clinique représente une part significative de son activité avec des tropismes vers l'infarctus du myocarde, la thrombolyse, les techniques d'angioplastie coronaire et d'imagerie endo-vasculaire mais également l'impact des statines ou d'autres thérapeutiques sur la plaque d'athérome coronaire. Ces dernières années il s'intéresse plus particulièrement à une technique innovante dans le traitement de l'hypertension artérielle sévère à savoir la dénervation rénale. Ces travaux sont à l'origine d'un nombre respectable de publications.

Jean Renkin reste au service des Cliniques universitaires Saint-Luc sans discontinuer durant 35 ans (1984 à 2019). À côté de son activité de cardiologue clinicien, il aime l'Histoire, les voyages et le sport, notamment le vélo ainsi que la moto tout-terrain en zone désertique.

Il est marié, père de 2 enfants et grand-père de 7 petits-enfants.

JEAN RUBAY

Jean Rubay est diplômé de l'UCL en 1979. Lauréat du concours de médecine interne, il bénéficie de sa formation en chirurgie générale aux Cliniques universitaires Saint-Luc, incluant une année en Afrique du Sud, un des berceaux de la chirurgie cardiaque.

En 1984, il est engagé dans le Service de chirurgie cardiaque de l'UCL comme chef de clinique adjoint, par les professeurs Chalant, Ponlot et Jaumin. En 1985, il est formé dans le temple de la chirurgie cardiaque à *Great Ormond Street*, London, par le professeur Marc de Leval, durant 6 mois, puis en 1986-1987, de celui d'un autre grand maître, le professeur Yves Lecompte à Paris.

Ayant acquis toutes les bases de la chirurgie adulte, c'est la chirurgie congénitale qui devient son activité croissante dès 1991.

Agrégé de l'enseignement supérieur en 1987, il est lauréat de la Fondation Saint-Luc en 1988 avec l'octroi d'une bourse de perfectionnement en Australie, aux côtés du professeur Mark O'Brien, pionnier des homogreffes aortiques. Ayant lui-même fondé la première banque d'homogreffes en Belgique en 1983, Jean Rubay réalise les premières greffes de valves aortiques chez les adultes en 1990, puis les premières opérations d'autogreffes pulmonaires en position aortique en Belgique en 1991.

Il a le privilège d'introduire plusieurs révolutions dans le domaine de la chirurgie cardiaque pédiatrique, à commencer par la circulation extracorporelle normothermique en 1998 - première belge – et la protection myocardique au sang chaud en 2000, première mondiale avec la France où il continue à puiser son inspiration auprès de son maître Yves Lecompte. En 1997, il fonde la Chaîne de l'Espoir Belgique qui vient en aide aux enfants atteints de malformations diverses, par une action conjointe de transferts en Belgique et de missions de formation à l'étranger.

Il gravit tous les échelons de la carrière académique clinique de l'UCL avec les nominations de chef de clinique associé, chef de clinique, professeur et enfin professeur ordinaire, durant laquelle il poursuit ses missions d'enseignement et de recherche.

YVES SIBILLE

Diplômé docteur en médecine à l'UCL en 1978, Yves Sibille se spécialise en médecine interne et pneumologie, formation terminée à la *Yale University*, USA et complétée d'une année de post-doc.

De retour en Belgique en 1984, il intègre le service de pneumologie des Cliniques UCL Mont-Godinne et le laboratoire de médecine expérimentale de l'ICP, l'actuel Institut de Duve. Ses recherches sont axées sur les mécanismes cellulaires de défense des voies respiratoires et du poumon, développant de nombreuses collaborations nationales et internationales.

Agrégé de l'enseignement supérieur en 1989, il poursuit ses recherches à l'ICP, au sein du laboratoire de microbiologie après 2002 et ensuite de l'Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC). Ses activités cliniques se focalisent tant sur la pneumologie générale que sur les maladies interstitielles avec un tropisme particulier pour la sarcoïdose.

Yves Sibille occupe plusieurs fonctions de direction au sein de l'*European Respiratory Society* (Secretary General, 1994 – 1998), *European Lung Foundation* (Président, 2001 – 2004), *American Thoracic Society* (Planning and by Law Committee, scientific Programme Committee), *European Respiratory Journals* (Director et Assistant Chief Editor).

Nommé professeur ordinaire clinique en 2004, il termine sa carrière comme chef du Service de pneumologie du CHU UCL Namur (2009 – 2019) et coordinateur du cours de pathologie respiratoire (2012 – 2019).

JEAN-LOUIS THONNARD

Jean-Louis Thonnard est diplômé licencié en éducation physique à l'UCL en 1977 et licencié en kinésithérapie et réadaptation en 1979. Après une courte carrière clinique (1979-1984, Institut chirurgical de Bruxelles) il s'oriente vers une carrière de chercheur et obtient un doctorat en kinésithérapie et réadaptation en 1988.

Titulaire de plusieurs cours à la Faculté des sciences de la motricité ainsi qu'à l'Ecole polytechnique de Louvain, Jean-Louis Thonnard est nommé chargé de cours à l'UCL en 1991 et professeur en 1999. Il assure la présidence de l'Institut d'éducation physique et réadaptation entre 2005 et 2008. Ensuite il s'implique activement dans la création de l'Institut de neuroscience de l'UCL et assure la responsabilité du pôle de recherche système et cognition entre 2010 et 2016.

Dans ses activités de recherche il s'intéresse à la dynamique de la préhension et à la cinématique du mouvement au cours de la manipulation d'objets et plus particulièrement en impesanteur. Il participe à plusieurs campagnes de vol parabolique organisées par l'Agence Spatiale Européenne et est l'investigateur principal d'une expérience (GRIP) lancée en 2016 vers la station spatiale internationale.

À partir des années 1990, bénéficiant régulièrement de fonds européens, Jean-Louis Thonnard mène de nombreuses études en rapport avec les neurosciences du toucher et la biomécanique de la pulpe du doigt. Ces projets de recherche lui permettent d'établir des collaborations avec des équipes de recherche en Europe (France, Italie, Suède, UK) mais aussi aux USA et au Canada. Jean-Louis Thonnard est (co-) auteur de plus de 140 publications avec plus de 5000 citations (H index 41).

PETER VAN DEN BERGH

Peter Van den Bergh est professeur ordinaire à l'Université catholique de Louvain. Il fait ses études à la KULeuven et obtient le diplôme de docteur en médecine avec grande distinction en 1978. Il entame son assistanat en neurologie à l'hôpital St-Rafaël à Leuven et est agréé spécialiste en neuropsychiatrie en 1984.

Fasciné par les maladies neuromusculaires, il obtient une bourse de la *ALS Foundation* USA pour faire un fellowship de recherche clinique dans le centre neuromusculaire du Pr King Engel à la *University of Southern California* à Los Angeles en 1983-84. Il poursuit un 2ème fellowship au centre neuromusculaire du Pr Ted Munsat et au laboratoire de neuro-endocrinologie du Pr Seymour Reichlin au *Tufts New England Medical Center* à Boston. Il y débute une thèse sur le rôle des neuropeptides dans la moëlle épinière dans le cadre de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il y est formé en EMG par le Pr John Kelly et obtient sa certification du Board de la *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine* (AANEM) en 1986. Avant de retourner en Belgique, il est fellow en neuropédiatrie dans le service du Pr Paul Rosman pendant 1 an.

Peter Van den Bergh est résident aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 1987 dans les Services de médecine physique, de neurologie et de neuropédiatrie. Il développe une unité d'électroneuromyographie neurologique et continue sa thèse en neurosciences avec comme promoteurs les Prs Philippe Evrard et Michel Meulders. En 1992 il est agrégé de l'enseignement supérieur.

Il reprend la direction du laboratoire de pathologie neuromusculaire après le départ du Pr Jean-Marie Brucher en 1995. En 1999, il crée le Centre de Référence Neuromusculaire (CRNM) UCL Saint-Luc qui acquiert une renommée internationale.

Il est auteur ou co-auteur de plus de 165 peer-reviewed publications (H index 37). Il est président du *Inflammatory Neuropathy Consortium* de la *Peripheral Nerve Society* et occupe des postes de leader dans diverses sociétés scientifques nationales et internationales comme la *European Academy of Neurology* et la *World Muscle Society*. Il oganise de nombreux congrès neuromusculaires dont celui de la *World Muscle Society* à Bruges en 2006.

BERNARD VANDERCAM

Né en 1954 à Charleroi, originaire d'une famille de 5 enfants, Bernard Vandercam débute ses études de médecine aux Facultés universitaires Notre Dame de la Paix à Namur en 1972 et il les termine à l'Université catholique de Louvain en 1979. Diplômé de l'Institut de médecine tropicale en 1981, il part travailler deux ans en Afrique occidentale, au Bénin, dans un centre de récupération nutritionnelle et un dispensaire ambulant. À son retour, il termine sa spécialité en médecine interne et s'oriente vers la pathologie infectieuse.

Avec le soutien de la Fondation Saint-Luc, il part se spécialiser dans l'infection par le virus VIH à l'hôpital Claude Bernard à Paris, au *San Francisco General Hospital* en Californie ainsi qu'au *National Institute of Health* à Bethesda. À son retour, il fonde le Centre de référence VIH des Cliniques universitaires Saint-Luc, met en place la consultation des voyageurs et développe les études cliniques en pathologies infectieuses, principalement dans le domaine de l'infection par le virus VIH ainsi que dans la neutropénie fébrile.

(Co-)Auteur de plus de 120 publications, il devient en 2013 titulaire du cours de pathologie infectieuse qu'il enseigne avec passion et parfois avec humour aux étudiants en médecine.

En cette fin d'année 2019, Bernard Vandercam devient émérite pouvant ainsi se consacrer à ses trois passions : la famille, les voyages et les tropiques.

CHRISTIANE VERMYLEN

Née à Knokke, cadette d'une famille nombreuse, Christiane Vermylen est entourée de plusieurs générations de médecins. Diplômée docteure en médecine en 1980, puis pédiatre en 1986, elle rejoint le Service d'hématologie et oncologie pédiatrique du professeur Guy Cornu aux Cliniques universitaires Saint-Luc, après avoir séjourné deux ans à Londres dans le service du professeur Hardisty au Great Ormond Street Hospital. Sous la supervision du professeur Guy Cornu, elle réalise une thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur consacrée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant drépanocytaire. Le service étant pionnier dans ce domaine, elle est invitée à présenter les résultats à de nombreux congrès internationaux, y compris au NIH à Bethesda en 1992.

Nommée cheffe de service en 2002, elle exerce cette fonction jusqu'en 2012, et devient cheffe du Département de pédiatrie en 2011.

Christiane Vermylen succède au professeur Cornu en tant que membre du jury de la commission Télévie du FNRS en 2005. Vice-présidente de la chambre francophone du conseil supérieur de la santé, elle participe à la réflexion concernant les maîtres de stage, les lieux de stage et l'évaluation de la formation. Présidente de la Belgian Society of Pediatric Hematology and Oncology de 2004 à 2010, elle participe avec le professeur Yves Benoit (UZ Gent) à l'obtention de la reconnaissance du titre en hématologie et oncologie pédiatrique.

Motivée par la qualité des soins, elle est impliquée de façon étroite dans l'obtention de l'accréditation Jacie, dans le cadre des greffes de cellules souches hématopoïétiques, permettant ainsi aux Cliniques universitaires Saint-Luc d'être les premières à obtenir une accréditation complète en Belgique. Par la suite, elle fait partie du groupe d'inspecteurs internationaux et participe au bureau dont elle assume la présidence de 2011 à 2013.

La carrière de Christiane Vermylen n'aurait pu être ce qu'elle est sans le support de sa famille, de ses amis, de ses collègues et des nombreux enfants et familles qui lui ont été confiés.

Naissance de la médecine anatomo-clinique, Paris 1794-1848

Au 18ième siècle, la médecine française restait très médiévale, comme les rues de Paris étroites et pavées. La faculté de médecine était un bastion de conservatisme opposé à Vésale au 16ème, à Harvey au 17ième siècle. L'enseignement médical était un discours sur le corps, basé sur les écrits de Galien, déclamé en latin. Lors de la Révolution, la faculté de médecine sera fermée et les hôpitaux nationalisés.

La Révolution Française politique s'est associée à une véritable révolution médicale. Peu de domaines ont bénéficié autant de la Révolution que la médecine, bouleversée dans son organisation, sa réglementation, sa méthode et son enseignement.

> *« La Révolution Française politique s'est associée à une véritable révolution médicale »*

Les médecins, peu nombreux, peu considérés, de petite bourgeoisie au 18ème siècle, ont participé massivement aux assemblées révolutionnaires (dont Guillotin et Marat) et ont ensuite prospéré en nombre, en influence et en considération.

En 1792, le nouvel enseignement médical, réunissant enfin médecine et chirurgie, sera donné dans trois Ecoles de Médecine (Paris, Montpellier et Strasbourg) dispensant en trois ans et douze disciplines la formation médicale. La première année comprenait les cours de physique, chimie et botanique (c'est-à-dire ceux que j'ai eu en première candidature). Le besoin en médecins et chirurgiens était pressant pour les nombreuses guerres napoléoniennes qui virent la mort de plus de 500 d'entre eux. L'enseignement médical était théorique dans les Ecoles, pratique dans les hôpitaux dont plusieurs furent créés (Cochin, Necker, Beaujon). C'est la naissance de la médecine d'observation. Les médecins enseignant dans les hôpitaux, novateurs, avaient souvent une formation chirurgicale expliquant l'importation de la pensée chirurgicale localisatrice en médecine hospitalière. Leur accès à de nombreux malades (41 000 patients hospitalisés en 1817) et l'autopsie systématique (« ouvrez quelques cadavres, vous verrez aussitôt disparaitre l'obscurité que n'avait pu dissiper la seule observation » écrivait Bichat) a permis le développement de l'approche anatomo-clinique caractéristique de cette école de Paris. Tous ces développements expliquent que, de 1794 à 1848, Paris fut considéré comme le centre mondial de la médecine.

Parmi les étoiles de la médecine, choisissons en trois : Bichat, Broussais, Laennec.

Xavier Bichat, formé à la chirurgie par son maitre Desault auquel il succéda, en abandonna bientôt la pratique pour devenir un enseignant recherché, donnant des cours privés d'anatomie, de chirurgie, de physiologie et devenant responsable médical à l'Hôtel-Dieu. En 1800, il publie deux grands ouvrages : le Traité des membranes et les Recherches physiologiques sur la vie et la mort. Par le premier ouvrage, il devient le fondateur de l'anatomie tissulaire, le premier à établir que les mêmes tissus sont présents dans différents organes : cellulaire – nerveux- musculaire – artériel – veineux-muqueux – séreux etc… jusqu'à vingt et un types de tissus. Il décrira ainsi la cardite, inflammation de l'enveloppe du cœur, correspondant à notre péricardite. Il est donc le précurseur de l'histologie. Son second traité commence par sa définition célèbre de la vie, qui est « l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort. » Il oppose la vie organique végétative à la vie animale de relation, celle-ci étant faite de sensibilité et motricité, bases de la physiologie. Bichat est un représentant du vitalisme qui attribue à l'être vivant un principe qui lutte contre les lois physiques. Sa carrière fut brève, écourtée par une affection aigue, probablement une méningite tuberculeuse, qui l'emporta en 1802.

François Broussais, promoteur de la « médecine physiologique » deviendra le chef de file de la médecine parisienne après 1800, et de l'orientation nouvelle vers les lésions et localisme. Né en 1772 d'un père chirurgien à Saint-Malo, il fut formé à la médecine du 18ème siècle avant la Révolution, a travaillé comme officier de santé dans la marine, a ensuite étudié la médecine dans la nouvelle Ecole de Santé, suivant les cours de Bichat. Après son doctorat en 1803, sa thèse sur les « fièvres hectiques », il suivit jusqu'en 1814 les armées de Napoléon, pratiquant médecine et chirurgie, rassemblant des observations cliniques et des rapports d'autopsie, bases de ses conceptions médicales. En 1815, il devint professeur au Val de Grâce, à la fois hôpital militaire et Ecole de Médecine, dont il devint médecin chef en 1820. Il a appelé sa médecine « physiologique » car étudiant les propriétés vitales des organes malades, considérant une continuité entre le normal et le pathologique, entre la santé (régularité des fonctions) et la maladie (irrégularité des fonctions) au quantitatif près. Comprendre le dérèglement de la fonction était l'objectif de la pathologie. L'irritation d'un organe peut mener à l'inflammation dont un symptôme est la fièvre. Il fallait donc chercher l'organe en cause. Pour Broussais qui avait autopsié un grand nombre de cas de typhoïde qui touchaient surtout le tube digestif, l'estomac (la gastrite) est la clé de la pathologie. Ainsi le traitement était logiquement antiphlogistique : la pose de sangsues sur l'abdomen supérieur. Les excès associés à son tempérament volcanique lui ont fait beaucoup d'ennemis dont Laennec et ont favorisé son oubli.

René Laennec est l'exemple type de l'école anatomo-clinique de Paris. Né à Quimper en 1881, et donc breton catholique, élevé par un oncle médecin après le décès de son père, il devient chirurgien militaire de 3ème classe à 14 ans, ce qui développe son intérêt pour l'anatomie. Plus tard, il insistera sur le fait que c'étaient les chirurgiens qui avaient introduit l'anatomie pathologique en médecine. A 20 ans, il ira à pied à Paris (200 km) pour terminer ses études médicales. En 1801 déjà, il décrira un cas de sténose valvulaire cardiaque et la péritonite dans le « Journal de médecine, chirurgie et pharmacie ». En 1804, il soutient sa thèse de médecine en latin : Propositions sur la doctrine d'Hippocrate concernant la pratique de la médecine. Il fut contraint de faire de la clientèle privée pour avoir une source de revenus et devint un médecin recherché, comptant dans sa clientèle Chateaubriand, Madame de Stael. Nommé médecin de l'hôpital Necker, il put développer ses recherches cliniques et anatomopathologiques. Il y enseigna la médecine nouvelle à de nombreux élèves étrangers (plus de 300 dont de nombreux américains) en latin.

La médecine nouvelle, c'était reconnaitre sur le vivant ce que l'autopsie pouvait révéler, c'était rendre l'invisible visible, c'était rendre le regard plurisensoriel en y ajoutant l'oreille et le toucher. Laennec utilisait la percussion, découverte en Autriche par Auenbrugger en 1761, développée en France par Corvisart. Il décrivit le stéthoscope (stéthos : poitrine – scopes : observer) en 1816, ne pouvant utiliser l'auscultation médiate chez une jeune patiente cardiaque en raison de son sexe… et de son obésité. Il eut l'idée d'utiliser un cornet de papier, se rappelant la bonne transmission du son à travers une poutre lors de jeux d'enfants. Il eut la surprise d'entendre les battements du cœur d'une manière beaucoup plus nette. Il décida d'utiliser ce moyen (devenu un cornet en bois) dans l'exploration de la respiration, de la voix, du râle. Cela lui permit de décrire des signes comme le murmure vésiculaire, les râles, crépitants et autres, la pectoriloquie etc… Tout cela déboucha sur son Traité de 1819 : De l'auscultation médiate ou Traité de diagnostic des maladies des poumons et du cœur. En anatomie pathologique (macroscopique), il décrivit surtout des maladies pulmonaires comme l'emphysème, la pneumonie, le pneumothorax, la dilatation des bronches et d'autres comme la cirrhose hépatique ou le mélanome. Sa description de la tuberculose (200 pages de son traité) est classique, incriminant le tubercule miliaire comme lésion de base, présent dans différents organes.

> *« La médecine nouvelle, c'était reconnaitre sur le vivant ce que l'autopsie pouvait révéler, c'était rendre l'invisible visible, c'était rendre le regard plurisensoriel en y ajoutant l'oreille et le toucher. »*

Cette médecine nouvelle qui consiste à examiner le patient, à chercher à localiser la maladie pour anticiper le triomphe du regard que sera l'autopsie a ses limites. Pour Laennec, ce qui n'est pas à l'échelle du regard n'existe pas : il ne croit donc pas à la microscopie et à la chimie. Il ne croit pas davantage à la contagion. Lui-même souffrira d'une tuberculose pulmonaire qui l'obligera à interrompre momentanément sa carrière et entrainera son décès en 1826.

La thérapeutique médicale, médicamenteuse, est le point faible de l'école. Outre la matière médicale, les traitements comprenaient la chirurgie, le traitement moral (psychothérapie) et l'hygiène. Prônant souvent l'expectative, les médecins français et surtout les empiristes, sceptiques comme Laennec et Louis raillaient la « médicamentomanie » britannique. Une phrase courait à l'époque : « les Anglais tuent leurs malades, les Français les laissent mourir ». Les saignées, largement pratiquées, même en cas d'hématémèse, ne furent abandonnées que tardivement.

Éclipsée par la renommée de l'école parisienne de médecine clinique, l'hygiène en France occupait le premier rang sur le plan international. Dès la création de l'Ecole de Santé, il y eut une chaire d'hygiène. En 1795, des lois sur la protection des enfants et des femmes enceintes et sur l'assèchement des marais dans la lutte contre le paludisme.

Les bains publics se sont multipliés passant de 200 en 1789 à 4000 en 1839. Les « Annales d'Hygiène publique et Médecine légale » furent créées en 1829. Louis Villermé, médecin hygiéniste et statisticien publia en 1840 « Tableau de l'état physique et moral des ouvriers employés dans les manufactures de soie, de coton et de laine », important ouvrage de médecine sociale qui entrainera la promulgation d'une loi condamnant le travail des enfants. L'hygiène était d'autant plus importante que la thérapeutique était limitée et que l'idée de contagion était considérée comme médiévale, celle d'animalcules, parasites microscopiques vivants comme absurde. Les infections, même les épidémies comme celle de choléra en 1832 à Paris, tuant 100.000 personnes étaient attribuées aux mauvaises conditions sociales. D'où l'importance de l'hygiène. Le terme de médecine sociale date de 1848.

La chirurgie, au contraire de la médecine quasi médiévale, était déjà renommée au 18ème siècle. La chirurgie militaire fit des progrès pendant les guerres napoléoniennes et le chirurgien le plus connu est D. Larrey (chirurgien personnel de Napoléon). De nombreux médecins, comme Laennec, Broussais, ont d'abord été chirurgiens militaires. Chirurgie et médecine ont été réunifiées dans les Ecoles de Santé dès 1794, permettant une fécondation réciproque. Les interventions chirurgicales étaient surtout « externes » : amputations (sur le champ de bataille), plasties diverses (rhino-, blépharo-, otoplasties). L'anesthésie et l'asepsie n'étaient pas encore d'application. Dupuytren fut le plus grand chirurgien de cette époque et, avant de traiter, hernies, hydrocèles, fistules, cataractes etc …, il s'était illustré en anatomie, physiologie et hygiène.

En dehors des « stars » mentionnées, de nombreux noms ont éclairé cette période. Cabanis, médecin philosophe a pris une part active au début de la révolution. Pinel, mathématicien considéré comme le premier promoteur de la statistique, a libéré les aliénés des chaines qui les entravaient à Bicêtre et est considéré comme le fondateur de la psychiatrie. Corvisart (médecin personnel de Napoléon) a développé la percussion comme instrument clinique et écrit un traité sur les maladies du cœur. Bayle a introduit la mesure du pouls et du rythme respiratoire. Bouillard a utilisé la thermométrie. Portal a développé la palpation de l'abdomen. Louis mérite une mention spéciale, comme

père de la méthode numérique, considérant que « les faits n'ont de valeur que comparés et comptés avec soin » : « La Statistique est la base fondamentale et unique de toutes les sciences médicales ». Cela lui a permis de montrer que la saignée, largement utilisée n'améliorait pas le pronostic de la pneumonie.

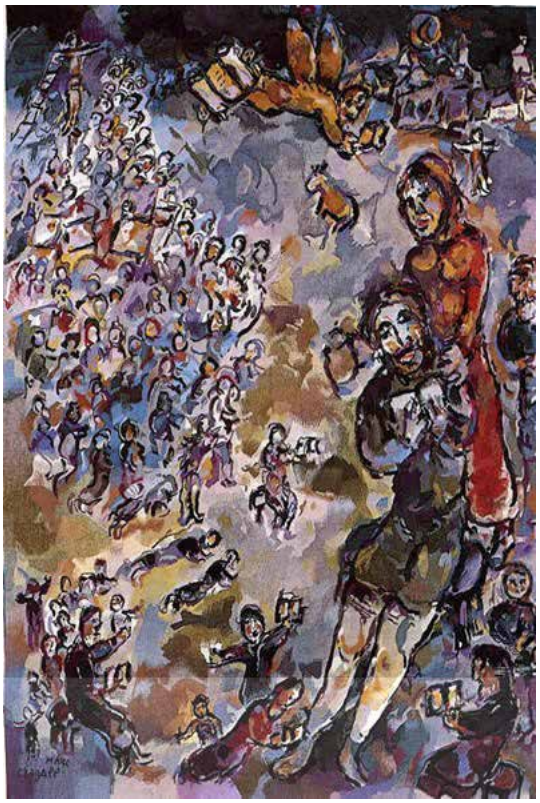
À cette brillante période de médecine anatomo-clinique succèdera une médecine de laboratoire qui aura son apogée en Allemagne. Certes, les germes existaient en France : l'analyse du sang a donné lieu à un traité d'hématologie (Andrew) – des thèses sur la microscopie avaient été publiées (Donnez). Certains médicaments avaient été découverts : strychnine, émétine, colchicine, codéine (Magendie). Mais les grands cliniciens comme Laennec n'y croyaient pas, obnubilés par le « visible », croyant encore dans les causes humorales et environnementales.

Ce fut la fin d'une riche période.

Jean-Claude DEBONGNIE

Références

1. E. Ackermecht. La médecine hospitalière à Paris (1794-1848). PAYOT 1986.
2. M. Foucault. Naissance de la clinique. Une archéologie du regard médical. PUF 1968



Marc Chagall. Job. Frontispice du Rehabilitation Institute of Chicago (RIC)

Quand Marc Chagall apporte un message d'espoir et de foi aux personnes handicapées

Car il y a un espoir d'un arbre s'il est coupé, qu'il repoussera. Et que sa tendre branche ne cessera pas.

Livre de Job (Job 14 : 7)

De Van Gogh à Chagall, le lieu thérapeutique [1]

Quand Vincent Van Gogh arrive le 8 mai 1889 à Saint-Rémy de Provence pour être interné à sa demande à l'Asile Saint-Paul de Mausole, il ignore sans doute qu'il entame une des années les plus heureuses et les plus fécondes de son existence. Fasciné par la qualité de la lumière et l'ardente beauté des paysages, inspiré, heureux et soulagé de retrouver une ambiance sereine et compréhensive auprès des religieuses et du personnel qui l'accueillent, il réalise près de 150 peintures et de nombreux dessins en l'espace d'un an parmi lesquels Les iris, La méridienne, La nuit étoilé, un Autoportrait… Le départ de Saint-Rémy le 16 mai 1890 pour Auvers sur Oise scelle la fin d'un parcours heureux. Il meurt deux mois plus tard d'une balle dans la poitrine lors d'une crise de folie.

1 Marc Chagall brings a message of hope and faith to the disabled. Rachel C. Baker. Directeur des programmes éducatifs à l'Institut Hektoen. Chicago, Illinois, USA. Hektoen International, A journal of medical Humanities. Eté 2009. Volume 1 Numéro 4.

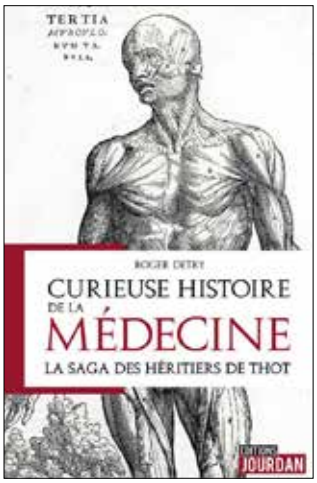
Ce récit allégorique illustre mieux que tout autre une réalité oubliée : réhabiliter les personnes handicapées nécessite non seulement des médecins, des infirmières, des thérapeutes, des psychologues, des travailleurs sociaux et des orthophonistes, mais également un environnement attrayant du point de vue esthétique. Cette vision d'une médecine inspirée par la création artistique est à la base d'un projet artistique inspirant : la commande d'un site spécifique dédié à tous les handicapés du monde et conçu par Marc Chagall (1887-1985), faisant dire à l'artiste après avoir accepté de participer au projet : " Maintenant, je suis médecin. " Il nomme son œuvre monumentale « *Job* » en référence à la figure biblique, emblématique de l'extrême misère humaine et de l'abandon de tous, citant en exergue le livre de Job (Job 14 : 7) : *Car il y a un espoir d'un arbre s'il est coupé, qu'il repoussera. Et que sa tendre branche ne cessera pas.* » Ce message, imprimé au dos de la tapisserie et le motif correspondant, reflètent l'optimisme que Chagall souhaitait instiller pour tous ceux qui entraient dans les locaux de l'Institut de réadaptation. Il a conçu *Job* spécialement pour le hall d'entrée, en adaptant la taille de la tapisserie proportionnelle à l'espace environnant et en tenant compte de la lumière naturelle de la pièce. Tendue au départ du plafond, la vaste toile occupe tout l'espace et happe le visiteur dès son entrée. Comme dans plusieurs de ses œuvres, Chagall a saturé celle-ci de nuances de bleu symbolisait l'espoir. Œuvre de foi et de confiance en la valeur fondamentale de l'être humain, elle invite le malade ou le patient handicapé à trouver ce qui lui convient le mieux quand il rêve au meilleur de sa vie passée. Consacrée à toutes les personnes handicapées, l'artiste a placé dans le coin supérieur gauche de son œuvre un « arbre des personnes », en forme d'arborescence à feuilles persistantes. De nombreuses personnes représentées dans ses branches sont visiblement handicapées, en fauteuils roulants avec cannes et autres prothèses. Chagall termine le dessin et la gouache de sa tapisserie à l'âge de 96 ans, décédant avant la fin du tissage.

Carl Vanwelde

Il dort
Il est éveillé
Tout à coup, il peint
Il prend une église et peint avec l'église
Il prend une vache et peint avec une vache
Avec une sardine
Avec des têtes, des mains, des couteaux…

Blaise Cendrars (19 poèmes élastiques)
Portrait de Chagall 1919

Une foisonnante histoire de la médecine



Roger Detry . Curieuse histoire de la médecine - La saga des héritiers de Thot. 2019. Jourdan Editions. 264 pages. ISBN-10 : 2874665754

Mais où cet homme trouve-t-il tant de savoir ? On connaissait le chirurgien généreux de son temps, boulimique des défis impossibles et des techniques à réinventer, l'enseignant passionné de transmettre ses connaissances, mais qui connaissait l'érudit soigneusement dissimulé sous son manteau de vieux carabin facétieux ? Quand Roger Detry se lance dans le récit de l'histoire de la médecine et des traitements médicaux depuis l'Egypte antique jusqu'à nos jours, fondé sur de nombreux témoignages et extraits de la littérature d'époque, tristes s'abstenir. En une vingtaine de chapitres, commençant à la Préhistoire « période *a priori* reposante pour l'auteur car sans écrits ni citations, sans recherches bibliographiques, aux rares témoignages fossilisés » pour se terminer au début du XXIème siècle, vont se succéder comme dans une fresque les personnages de la petite et de la grande histoire qui ont transformé la vie des hommes.

Il y a du Rabelais dans cette écriture d'une pensée libre de médecin et de bon vivant, aux multiples facettes parfois contradictoires, récit qui alterne à la fois la chronique, le conte et les portraits hauts en couleur. Comme son illustre et gargantuesque maître, versé aussi bien dans la médecine que dans l'histoire ou la philosophie, Roger Detry témoigne dans son œuvre d'une curiosité insatiable et fait l'éloge du savoir qui sait se remettre en cause. Comme en témoigne chez celui qui initia avec brio la technique de la vagotomie super sélective pour guérir les ulcères bulbaires pour la ranger aux ornières *in tempore non suspecto*, la description de son traitement actuel par antibiothérapie afin d'éradiquer l'Hélicobacter pylori. « Devant le scepticisme général, Marshall avala une pleine culture du microbe, en contracta une gastrique ulcéreuse sévère qui fut jugulée par antibiotiques. C'était le prix qu'il paya pour convaincre, et décrocher plus tard le prix Nobel de Médecine/Physiologie en 2005. » Une véritable révolution, mettant fin au dogme absolu de l'acidité, de l'écart de régime et même du sacro-saint stress, et risquant de faire s'effondrer un pan entier de l'activité chirurgicale.

Etrange prose qui peut mêler dans le même chapitre, la même page, le même paragraphe voire la même ligne des extraits inspirés des Ecritures « *La nuit, le mal perce mes os, les plaies qui me rongent ne dorment pas… Ma peau sur moi s'est noircie, mes os sont brûlés par la fièvre* » (Job, 30, 17 et 30), des aphorismes grinçants « *Plus grave encore, la médecine a fait tellement de progrès que plus personne n'est en bonne santé* » (A. Huxley), des traits lumineux extraits de la prière de Maïmonide et des anecdotes graveleuses de salle de garde. Un même regard amusé embrasse le ciel et le caniveau : si l'homme peut être un dieu, rien ne nous sera épargné non plus de la condition humaine la plus quotidienne, de l'élimination des selles à la cautérisation des plaies d'amputation au fer rouge ou à la poix bouillante. Les conseils aux opérés proscrivant les boissons effervescentes car « tout gaz ingéré ressort inexorablement à l'air libre. Par le haut, et surtout par le bas », ou celui « d'éviter toute complication la nuit, car la nuit tous les chats sont gris et il est parfois difficile de distinguer l'interne de garde du plombier de service » ont l'accent de sincérité de celui qui a fréquenté durant toute sa vie les quartiers opératoires de jour et de nuit. Et au moment où on s'y attend le moins surgit une réflexion métaphysique sur le sens d'une vie, la profession médicale, les honneurs, la poursuite du profit et l'insignifiance des choses. La lecture de la saga des héritiers de Thot s'apparente ainsi au merveilleux récit d'un sage qu'on aurait invité un soir à sa table et qui raconte, se raconte, vous raconte ce qu'il a retenu de son métier, de ses rencontres de patients mais aussi de ses innombrables lecture.

La question demeure : quand Roger Detry a-t-il trouvé le temps de lire tout ce qu'il nous restitue avec gourmandise, mêlant les références les plus sérieuses sur l'évolution de son métier aux passages laissant toute sa place à l'éternel humain ? Tel ce minime extrait de Ronsard (1524-1585) « *Hé que je porte et de haine et d'envie / Au médecin qui vient soir et matin / Sans nul propos, tâtonner le tétin, / Le sein, le ventre et les flancs de ma mye !* (Ronsard).

D'une curiosité insatiable, passionné de savoir, facétieux autant qu'érudit, Roger Detry nous livre avec sa « curieuse histoire de la médecine » un récit fouillé des capacités d'invention dont a su faire preuve l'être humain pour se guérir.

Carl Vanwelde

FlexTouch®	0,25 mg	€ 102,18
FlexTouch®	0,5 mg	€ 102,18
FlexTouch®	1 mg	€ 102,18

Les patients diabétiques de type 2 peuvent espérer plus après la metformine

Maintenant remboursé en bithérapie avec metformine ET en combinaison avec l'insuline#

NOUVEAU

OZEMPIC®

1 FOIS PAR SEMAINE

-1,8%[2]

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE SUPÉRIEUR[1,2,4†]

Réduction d'HbA_{1c} : -1,8% avec Ozempic® 1 mg vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg[2]

-6,5 kg[2]

UNE PERTE DE POIDS SUPÉRIEURE ET DURABLE[1-4‡,‡]

Plus du double de perte de poids vs Trulicity®[2]

-26%[3]

BÉNÉFICES CV PROUVÉS[1,3*]

Réduction du risque CV de 26 %[1,3**] (Critère composite primaire : mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal)

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

▼ *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.*

Ozempic® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition :** 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADNr). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique :** Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications :** Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou 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 est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par Ozempic en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie. *Oubli de dose :* Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. 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 requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant 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 du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires : La fréquence des réactions indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. *Très fréquent :* Hypoglycémie [définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l] en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. *Fréquent :* hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique [englobent : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent). Fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. *Peu fréquent :* dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection. *Rare :* réaction anaphylactique. *Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans :* Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. Description de certaines réactions indésirables : *Hypoglycémie :* Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 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 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. *Complications liées à la rétinopathie diabétique :* Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 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 (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). *Arrêt dû à un événement indésirable :* L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. *Réactions au site d'injection :* Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. *Immunogénicité :* Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du 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 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg: EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0.5 mg (1 stylo + 4 aiguilles): EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 10/2018.

Références: 1. Ozempic® Résumé des Caractéristiques du Produit, Octobre 2018. **2.** Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. **3.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. **4.** Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258-266.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde. † Les resultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®.[1] ‡ Ozempic® n'est pas indiqué pour la perte de poids. * Dans SUSTAIN 6, Ozempic® a réduit le risque CV (mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque CV traités par traitement standard. ** Lorsqu'il était ajouté à un traitement standard qui comprenait antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, diurétiques et traitements hypolipémiants. # www.inami.be accessed on July 2019: chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} > 7,5 %) avec un indice de masse corporel (IMC) ≥30 kg/m² et sous un traitement préalable d'au moins 3 mois sous au minimum de la metformine.

novo nordisk®

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

Système national de déclaration des effets indésirables

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.

Luxembourg : Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.

BE19OZM00041 - MAI 2019

ONCE-WEEKLY OZEMPIC® semaglutide injection