

NOVEMBRE 2019

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



**Louvain
médical**

Mucoviscidose

Actualité thérapeutique : Sedistress®

Bithérapie VHI-1

Maladie mentale ; réflexions sur la dépénalisation de l'euthanasie

Cas clinique : complication by-pass gastrique

Bibliothèque virtuelle : Evidence-Based Medicine

Mémoires de Recherche Clinique 2018-2019

09

Tresiba® 200 units/mL solution for injection in pre-filled 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 opti-

mise 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 ab-

sorption. 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, lipatrophy. 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**

FlexTouch® U200 3 x 3ml € 62,58

Penfill® U100 5 x 3ml € 53,25

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION*

GET HbA_{1c} DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

- Successful reduction in HbA_{1c}^{2,3}
- Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U100⁴
- Flexible dosing time from day-to-day when needed^{1*}



7.0%

7.4%

8.5%



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.

Tresiba®, FlexTouch®, Penfill®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks 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 Hypoglycaemia 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 Hypoglycaemia 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 hypoglycaemia 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

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur 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 macs : 55 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

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

NOVEMBRE 2019

PNEUMOLOGIE PÉDIATRIQUE

Mucoviscidose - 2019 : mise en place du dépistage néonatal en Belgique

Patrick Lebecque, Olivier Lebecque, Marijke Proesmans, Teresinha Leal 509

MÉDECINE PSYCHOSOMATIQUE

Actualité thérapeutique

Utilisation d'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines

Thomas Dubois, Christine Reynaert, Nicolas Zdanowicz, Jacques Denis, Isabelle Janssens, Yvan Dierckxsens, Brice Lepiece 519

MALADIES INFECTIEUSES

La bithérapie antirétrovirale dans le traitement initial des personnes vivant avec le VIH-1 ?

Emilie Dupont, Jean Cyr Yombi 531

ETHIQUE

Maladie mentale : porte ouverte vers l'euthanasie ?

Marc Brusselmans 539

CHIRURGIE DIGESTIVE

Cas cliniques

Complication méconnue du by-pass gastrique : cas rare d'une tumeur desmoïde intra-abdominale

Geoffrey Jacqmin, Geanina Curca, Mikhael Janssen, Christophe Boland, David Heuker 544

SOMMAIRE

NOVEMBRE 2019

MÉDECINE GÉNÉRALE

Recherche d'informations médicales validées : la bibliothèque virtuelle du centre belge pour l'Evidence-Based Medicine (CEBAM Digital Library of Health - CDLH)

Thérèse Leroy, Michel De Jonghe 551

MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE 2018-2019

Avant-propos

Les meilleurs mémoires de recherche clinique de l'année 2018-2019 à l'honneur

Cédric Hermans 558

Anesthésiologie

Comparaison de l'hypnose per-opératoire et de l'hypno-relaxation par réalité virtuelle pré-opératoire dans le cadre de la chirurgie oncologique mammaire

Nathan Piette, Christine Watremez 559

Cardiologie

Strain longitudinal global du ventricule droit par feature tracking à l'IRM dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Victor Ciocea, Clotilde Roy, Alisson Slimani, Christophe de Meester, Mihaela Amzulescu, Agnès Pasquet, David Vancraeynest, Christophe Beauloye, Jean-Louis Vanoverschelde, Bernhard Gerber, Anne Catherine Pouleur 561

Chirurgie cardiovasculaire

Qualité de vie postopératoire à long terme suite à une chirurgie de la valve aortique, comparaison de trois interventions : prothèse mécanique, plastie et opération de Ross

Julien Vanderplasschen, Stefano Mastrobuoni, Laurent de Kerchove 563

Gériatrie

Prédiction du risque de déclin fonctionnel sur base de marqueurs transcriptomiques chez des patients hospitalisés âgés de 75 ans et plus

Nathan Gomrée, Marie de Saint-Hubert, Florence Chainiaux, Benoît Bihin 565

Etude rétrospective de l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés anticholinergiques et d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer et de leurs associations avec l'évolution du déclin cognitif

Emmanuel Cambier, Anne Spinewine, Benoit Bihin, Didier Schoevaerdt 567

Hématologie

Évaluation du PET/CT en fin de traitement à l'ère du PET/CT précoce dans le lymphome de Hodgkin classique en traitement de première ligne

Fiona Bodart, Marc André, André Bosly 569

Étude du profil lymphocytaire en situation de rechute précoce et tardive après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Pierre-Yves Sansen, Carlos Graux 571

Neurochirurgie

La chirurgie transsphénoïdale pour la maladie de Cushing : résultats de 20 ans d'expérience monocentrique

Camille Brichard, Emmanuel Costa, Edward Fomekong, Dominique Maiter, Christian Raftopoulos 573

Oto-Rhino-Laryngologie

Apport de la plateforme de posturographie dynamique computerisée Multitest® et de son logiciel PosturoPro® dans l'analyse des paramètres permettant de distinguer un comportement normal, pathologique d'origine vestibulaire et aphysiologique

Marie Warnier, Michel Debue, Naima Deggouj 575

Pédiatrie

Traitement de la surcharge en fer post-transfusionnelle chez les patients pédiatriques en rémission de cancer

Marine Ponchon, Maëlle de Ville de Goyet, Bénédicte Brichard 577

Phagothérapie : fondements, usages, limites et perspectives

Brieuc Van Nieuwenhuysse, Olga Chatzis, Patrick Soentjens, Alan Fauconnier, Etienne Sokal, Raymond Reding, Dimitri Van der Linden 579

Psychiatrie

Investigation de la cognition sociale dans la dépression unipolaire

Peterson Adam Henet, Pierre Maurage, Caroline de Beaufort, Caroline Defer, Benoît Delatte, Carine Lambot, Thomas Bitar, Laurie Nizet, Laurence Ayache, Éric Constant 581

Radiothérapie

Relation entre les déficits hypothalamo-hypophysaires et la dose délivrée à l'hypothalamus et à l'hypophyse dans les cas d'irradiation de méningiomes de la base du crâne

Maxime Virzi, Laurette Renard, Maiter Dominique 583

UNI DIAMICRON® 60mg



un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait de condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonurée à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : Sujets âgés : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie : - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP), **MISES EN GARDE* :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS* :** Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué: miconazole; déconseillé: phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi: autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie - déconseillé: danazol; précaution d'emploi: chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). Risque de dysglycémie : précautions d'emploi: fluoroquinolones. Majoration de l'effet anticoagulant: (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE* :** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT* :** contre-indiqué. **FERTILITE*, EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* :** De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récider. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). • Troubles hématologiques et du système lymphatique : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTÉS :** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.atmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-atmps.be. **SURDOSAGE* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 03/2016 *Pour une information complète se référer au RCP. BF DI NA 03 16. **DATE D'APPROBATION DU RCP ABRÉGÉ :** 01/07/2019.

MUCOVISCIDOSE - 2019 : MISE EN PLACE DU DÉPISTAGE NÉONATAL EN BELGIQUE

Patrick Lebecque, Olivier Lebecque, Marijke Proesmans, Teresinha Leal

Louvain Med 2019; 138 (09): 509-518

En 2019, la Belgique met enfin en place un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose, proche de celui implémenté par la France dès 2002. L'algorithme retenu part du taux sanguin de trypsine entre 3 et 5 jours de vie. S'il est élevé, 12 variants du gène *CFTR* sont recherchés. R117H n'en fait pas partie parce que la pénétrance de ce variant fréquent est faible dans les 2 pays. L'article décrit de manière critique les étapes du programme, ses objectifs et ses limitations et souligne en particulier les rôles du médecin de proximité.

UTILISATION D'UNE MÉDICATION À BASE D'EXTRAIT SEC DE *PASSIFLORA INCARNATA* L. DANS LA PRISE EN CHARGE DU SEVRAGE DES BENZODIAZÉPINES

Thomas Dubois, Christine Reynaert, Nicolas Zdanowicz, Jacques Denis, Isabelle Janssens, Yvan Dierckxsens, Brice Lepiece

Louvain Med 2019; 138 (09): 519-530

Introduction. La prise en charge du sevrage des benzodiazépines est souvent accompagnée d'anxiété menant à un risque de rechute entraînant la prescription de médicaments supplémentaires. Un traitement à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. a déjà démontré un intérêt dans le traitement de première ligne des symptômes anxieux.

Matériels et méthodes. Nous avons réalisé une étude longitudinale d'une durée de trois mois. Une médication à base de *Passiflora incarnata* L. est instaurée à des patients effectuant le sevrage d'une benzodiazépine. Les patients inclus dans l'étude sont tous suffisamment stables et suivis depuis au moins trois mois en consultation. La diminution de la benzodiazépine se fait à raison de 25% de la dose initiale toutes les deux semaines. Aucune technique d'entretien spécifique n'est utilisée, ni avant ni pendant l'étude. L'évolution du score d'anxiété et du nombre de rapports sexuels est évaluée dans le décours du sevrage.

Résultats. 91 personnes ont participé à cette étude dont 27 hommes (36.5%) et 47 femmes (63.5%) d'un âge moyen de 44.1 ± 11.0 ans. Le taux de succès du sevrage est de 78.4% (IC 95% : 69.0-87.8%). On observe une diminution nette et hautement significative du score d'anxiété d'Hamilton. La fréquence mensuelle des rapports sexuels a légèrement mais significativement augmenté. Le traitement à base de *Passiflora incarnata* L. est poursuivi chez 70.3% des patients après le sevrage ou la diminution de la benzodiazépine.

Conclusions. Une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L., de par sa sécurité d'emploi et son effet déjà démontré sur l'anxiété, semble améliorer le sevrage des benzodiazépines.

LA BITHÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE COMME TRAITEMENT INITIAL POUR LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH-1 ?

Emilie Dupont, Jean Cyr Yombi

Louvain Med 2019; 138 (09): 531-538

L'utilisation des thérapies antirétrovirales combinées (TARc) a considérablement amélioré le pronostic et l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVIH). Les directives internationales ont ces dernières années en matière de traitement recommander une trithérapie qui consiste par convention à associer à deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), un troisième agent qui est soit un inhibiteur de protéase (IP) boosté par du ritonavir (r) ou du cobicistat (c), soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit un inhibiteur de l'intégrase (INI) boosté ou non boosté. Cependant, en raison de la toxicité des INTIs, des schémas thérapeutiques alternatifs les excluant ont longtemps connu un succès mitigé en raison d'une faible efficacité (en particulier chez les patients avec une charge virale élevée et un faible taux de lymphocytes T CD4) par rapport à la trithérapie standard. Une nouvelle stratégie associant la lamivudine (3TC) à un IP boosté ou à un INI a donné des résultats prometteurs et indique que les bithérapies modernes sont une option thérapeutique fiable pour le traitement initial des PVIH, conduisant récemment l'*European AIDS Clinic Society* (EACS) à les recommander comme première ligne de traitement chez le patient naïf sous certaines conditions.

MALADIE MENTALE : PORTE OUVERTE VERS L'EUTHANASIE ?

Marc Brusselmans

Louvain Med 2019; 138 (09): 539-543

En 2002, la Belgique s'est dotée d'une loi dépénalisant l'euthanasie dans certaines situations. Une des particularités de cette loi est qu'elle ouvre la possibilité à un médecin de pratiquer une euthanasie suite à la demande d'un patient, demande pouvant être basée sur une souffrance psychique constante et insupportable, dans le cadre d'une affection accidentelle ou pathologique grave, même sans issue fatale à brève échéance. Cependant cette loi pose dans le domaine de la santé mentale des questions éthiques sérieuses, tant sur le concept du diagnostic en psychiatrie que de l'incurabilité de la maladie mentale, et peut ouvrir à des interprétations dangereuses. La fonction psychiatrique même semble déstabilisée et remise en question par l'application de cette loi. Des dérives sont possibles, et il reste essentiel de réfléchir d'une manière approfondie sur la nécessité de mieux protéger les droits des plus démunis tels que, entre autres, les malades mentaux.

COMPLICATION MÉCONNUE DU BY-PASS GASTRIQUE : CAS RARE D'UNE TUMEUR DESMOÏDE INTRA-ABDOMINALE

Geoffrey Jacqumin, Geanina Curca, Mikhael Janssen, Christophe Boland, David Heuker

Louvain Med 2019; 138 (09): 544-550

La tumeur desmoïde est une maladie rare décrite comme une prolifération anarchique de fibroblastes monoclonaux, dont la présentation clinique dépend de son étendue et de sa localisation. Bien que cette tumeur soit bénigne d'un point de vue histologique, elle est localement invasive, et présente un haut taux de récurrence locale.

Plusieurs facteurs de risques sont incriminés dans cette entité clinique. Cependant, la physiopathologie reste encore mal connue.

Bien que les tumeurs desmoïdes puissent être sporadiques, elles peuvent également se développer en association avec la polypose adénomateuse familiale.

Le gold standard n'est pas encore établi dans la prise en charge de cette pathologie. Chaque cas clinique se doit d'être évalué par une équipe multidisciplinaire afin de mettre en place une sanction thérapeutique adéquate.

À notre connaissance, il s'agit du premier cas décrit de by-pass gastrique en Y-de-Roux compliqué d'une tumeur desmoïde.

Nous décrivons dans cet article une tumeur desmoïde mésentérique se manifestant par des phénomènes sub-occlusifs au pied de l'anse grêle montée en Y-de-Roux, chez une patiente de 46 ans ayant bénéficié d'un by-pass gastrique trois ans auparavant.

RECHERCHE D'INFORMATIONS MÉDICALES VALIDÉES : LA BIBLIOTHÈQUE VIRTUELLE DU CENTRE BELGE POUR L'EVIDENCE-BASED MEDICINE (CEBAM DIGITAL LIBRARY OF HEALTH - CDLH)

Thérèse Leroy, Michel De Jonghe

Louvain Med 2019; 138 (09): 551-557

Les médecins sont confrontés dans leur pratique clinique à une variété de patients et de situations cliniques. Ceci génère un certain nombre de questions cliniques auxquelles il est parfois difficile de trouver rapidement une réponse fiable. Une recherche dans le moteur de recherche bien connu « Dr Google » est dès lors très tentante et peut parfois apporter des réponses intéressantes mais sont-elles validées, fiables et de qualité ? Il n'est en effet pas toujours facile de faire le tri entre les informations, et ensuite d'évaluer la qualité de celles-ci. Le Centre belge d'Evidence-Based Medicine (CEBAM) met à la disposition de tous les soignants belges sa bibliothèque numérique qui réunit, sur un seul site web, une liste structurée de liens vers une sélection de sources d'informations médicales validées existantes. Son slogan est « l'information médicale pour la pratique clinique, d'un seul clic ». Celle-ci donne accès entre-autres à des outils point of care tels que Dynamedplus, aux guides belges de pratique clinique et à une multitude d'autres ressources que vous pourrez découvrir dans cet article.



Hulio™ 40 mg
(adalimumab)

Hulio, Sol. Inj. s.c. (flac.), 2 x 40 mg / 0,8ml	645,74€
Hulio, Sol. Inj. s.c. (ser. préremplie), 2 x 40 mg / 0,8ml	645,74€
Hulio, Sol. Inj. s.c. (ser. préremplie), 8 x 40 mg / 0,8ml	1918,72€
Hulio, Sol. Inj. s.c. (stylo prérempli), 2 x 40 mg / 0,8ml	645,74€
Hulio, Sol. Inj. s.c. (stylo prérempli), 2 x 40 mg / 0,8ml	1918,72€

Help your patients to...

rewrite their story



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Hulio 40 mg/0,8 mL, solution injectable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon unidose de 0,8 mL contient 40 mg d'adalimumab. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Excipient(s) à effet notoire : Chaque flacon contient 38,2 mg de sorbitol (E420). **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution claire ou légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre pâle. **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** *Arthrite juvénile idiopathique* Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire Hulio en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou à plusieurs traitements de fond (DMARD). Hulio peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée. L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans. *Arthrite liée à l'enthésite* Hulio est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. *Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent* Hulio est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. *Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent* Hulio est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. *Hidrosadénite supprimée chez l'adolescent* Hulio est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite supprimée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'hidrosadénite supprimée. *Uvéite chez l'enfant et l'adolescent* Hulio est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié. **Posologie et mode d'administration** Le traitement par Hulio doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Hulio est indiqué. Il est recommandé aux ophtalmologistes de consulter un spécialiste approprié avant d'instaurer un traitement par Hulio. Une carte de surveillance du patient sera remise aux patients traités par Hulio. Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Hulio, si leur médecin l'estime possible, et à condition d'un suivi médical approprié. Pendant le traitement par Hulio, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés. **Posologie** Population pédiatrique *Arthrite juvénile idiopathique* Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 2 ans La posologie recommandée d'Hulio pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel (tableau 1). Hulio est administré toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Posologie d'Hulio chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire : Poids du patient 10 kg à < 30 kg. Schéma posologique 20 mg toutes les deux semaines. Poids du patient ≥30 kg. Schéma posologique 40 mg toutes les deux semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'adalimumab chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Arthrite liée à l'enthésite* La posologie recommandée d'Hulio pour les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite à partir de l'âge de 6 ans dépend du poids corporel. Hulio est administré toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Posologie d'Hulio chez les patients atteints d'arthrite liée à l'enthésite : Poids du patient 15 kg à < 30 kg. Schéma posologique 20 mg toutes les deux semaines. Poids du patient ≥30 kg. Schéma posologique 40 mg toutes les deux semaines. L'adalimumab n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthésite. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent* La posologie recommandée d'Hulio pour les patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 4 à 17 ans dépend du poids corporel. Hulio est administré en injection sous-cutanée. Posologie d'Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques : Poids du patient 15 kg à < 30 kg. Schéma posologique Dose initiale de 20 mg puis de 20 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. Poids du patient ≥30 kg. Schéma posologique Dose initiale de 40 mg puis de 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la première dose. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Si un retraitement par Hulio est indiqué, les recommandations mentionnées ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies. La sécurité de l'adalimumab chez l'enfant et l'adolescent présentant un psoriasis en plaques a été évaluée sur une durée moyenne de 13 mois. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Hidrosadénite supprimée de l'adolescent* (à partir de 12 ans, pesant au moins 30 kg) Il n'existe pas d'essai clinique conduit avec l'adalimumab chez des adolescents atteints d'hidrosadénite supprimée (HS). La posologie de l'adalimumab chez ces patients a été déterminée à partir d'une modélisation pharmacocinétique et d'une simulation. La posologie recommandée d'Hulio est de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1 en injection sous-cutanée. Chez les adolescents présentant une réponse insuffisante à Hulio 40 mg toutes les deux semaines, une augmentation de la posologie à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines peut être envisagée. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Hulio. Au cours du traitement par Hulio, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Hulio peut être réintroduit si nécessaire. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent* La posologie recommandée d'Hulio pour les patients atteints de la maladie de Crohn âgés de 6 à 17 ans dépend du poids corporel. Hulio est administré en injection sous-cutanée. Posologie d'Hulio chez les enfants et les adolescents atteints de la maladie de Crohn : Poids du patient < 40 kg. Dose d'induction 40 mg en semaine 0 et 20 mg en semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus important avec une dose d'induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée : 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2. Dose d'entretien à partir de la semaine 4 : 20 mg toutes les deux semaines. Poids du patient ≥40 kg. Dose d'induction 80 mg en semaine 0 et 40 mg en semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus important avec une dose d'induction plus élevée, la posologie suivante peut être administrée : 160 mg en semaine 0 et 80 mg en semaine 2. Dose d'entretien à partir de la semaine 4 : 40 mg toutes les deux semaines. Les patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie : < 40 kg : 20 mg par semaine ≥ 40 kg : 40 mg par semaine ou 80 mg toutes les deux semaines. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. *Uvéite chez l'enfant et l'adolescent* La posologie recommandée d'Hulio pour les enfants et les adolescents atteints d'uvéite à partir de l'âge de 2 ans dépend du poids corporel. Hulio est administré en injection sous-cutanée. Dans l'uvéite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec Hulio sans traitement concomitant par le méthotrexate. Posologie d'Hulio chez les enfants et les adolescents atteints d'uvéite : Poids du patient < 30 kg. Schéma posologique 20 mg toutes les deux semaines en association avec le méthotrexate. Poids du patient ≥30 kg. Schéma posologique 40 mg toutes les deux semaines en association avec le méthotrexate. Lors de l'instauration du traitement par Hulio, une dose de charge de 40 mg pour les patients < 30 kg ou de 80 mg pour les patients ≥ 30 kg peut être administrée une semaine avant le début du traitement d'entretien.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'Hulio chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 2 ans dans cette indication. Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée. D'autres présentations d'Hulio peuvent être disponibles en fonction des besoins thérapeutiques de chaque patient. **Insuffisants rénaux et/ou hépatiques** L'adalimumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies. **Mode d'administration** Hulio est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice. Un stylo de 40 mg et une seringue préremplie de 40 mg sont également disponibles pour permettre aux patients de s'injecter une dose complète de 40 mg. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes. Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV). **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance L'adalimumab a été étudié chez 9 506 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois et plus. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthèse) ou des patients souffrant de spondylarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée et d'uvéite. Les études contrôlées pivots portaient sur 6 089 patients ayant reçu de l'adalimumab et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée. Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,9% chez les patients traités par l'adalimumab et de 5,4% chez les patients du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques. Des effets indésirables graves ont été rapportés avec l'adalimumab. Les antagonistes du TNF, tels que l'adalimumab affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris, leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation de l'adalimumab. Des effets hématologiques, neurologiques et autoimmuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson. **Population pédiatrique** En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes. **Liste des effets indésirables** La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence dans le tableau 6 ci-dessous : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. **Effets indésirables : Infections et infestations** : Très fréquent : Infection des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires supérieures et inférieures, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique) Fréquent : Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), infections intestinales (y compris gastro-entérite virale), infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), infections de l'oreille. Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires). Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale). Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite). Infections fongiques. Infections articulaires. Peu fréquent : Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomyose, histoplasmosse et infection à Mycobacterium avium complex), infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite¹ Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)² : Fréquent : Cancer de la peau, à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome spino-cellulaire). Tumeur bénigne. Peu fréquent : Lymphome³, Tumeur des organes solides (y compris cancer du sein, tumeur du poumon et tumeur de la thyroïde). Mélanome⁴. Rare : Leucémie¹. Fréquence indéterminée : Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T¹. Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrinien cutané)¹. Affections hématologiques et du système lymphatique⁵ : Très fréquent : Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie. Fréquent : Leucocytose. Thrombocytopénie. Peu fréquent : Purpura thrombopénique idiopathique. Rare : Pancytopenie. Affections du système immunitaire⁶ : Fréquent : Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière). Peu fréquent : Sarcoidose¹. Vasculite. Rare : Anaphylaxie¹. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Augmentation du taux de lipides. Fréquent : Hypokaliémie. Augmentation de l'acide urique. Taux anormal de sodium dans le sang. Hypocalcémie. Hyperglycémie. Hypophosphatémie. Déshydratation. Affections psychiatriques : Fréquent : Troubles de l'humeur (y compris dépression). Anxiété. Insomnie. Affections du système nerveux⁷ : Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Paresthésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Compression des racines nerveuses. Peu fréquent : Accident vasculaire cérébral¹. Tremblements. Neuropathie. Rare : Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré¹). Affections oculaires : Fréquent : Troubles visuels. Conjonctivite. Biphérite. Gonflement des yeux. Peu fréquent : Diplopie Affections de l'oreille et du labyrinthe : Fréquent : Vertige Peu fréquent : Surdité. Acouphènes. Affections cardiaques⁸ : Fréquent : Tachycardie. Peu fréquent : Infarctus du myocarde¹. Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive. Rare : Arrêt cardiaque Affections vasculaires : Fréquent : Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes. Peu fréquent : Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales⁹ : Fréquent : Asthme. Dyspnée. Toux. Peu fréquent : Embolie pulmonaire¹. Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Épanchement pleural¹ Rare : Fibrose pulmonaire¹ Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Douleurs abdominales, Nausées et vomissements. Fréquent : Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren. Peu fréquent : Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage. Rare : Perforation intestinale¹ Affections hépatobiliaires¹⁰ : Très fréquent : Enzymes hépatiques élevés. Peu fréquent : Cholestyctes et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie. Rare : Hépatite. Réactivation d'hépatite B¹. Hépatite auto-immune¹. Fréquence indéterminée : Insuffisance hépatique¹ Affections de la peau et du tissu sous-cutané¹¹ : Très fréquent : Rash (y compris éruption exfoliative). Fréquent : Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire¹). Urticaire. Contusions (y compris purpura). Dermatite (y compris eczéma). Onychoclasie. Hyperhidrose. Alopecie¹. Prurit Peu fréquent : Sueurs nocturnes. Cicatrice. Rare : Erythème polymorphe¹. Syndrome de Stevens-Johnson¹. Angioedème¹. Vasculite cutanée¹. Fréquence indéterminée : Aggravation des symptômes de dermatomyosite¹. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Très fréquent : Douleurs musculo-squelettiques. Fréquent : Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique). Peu fréquent : Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé. Rare : Syndrome de type lupus¹. Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent : Insuffisance rénale. Hématurie. Peu fréquent : Nycturie Affections des organes de reproduction et du sein : Peu fréquent : Troubles de la fonction érectile. Troubles généraux et anomalies au site d'administration¹² : Très fréquent : Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection) Fréquent : Douleur thoracique. (Œdème. Fièvre). Peu fréquent : Inflammation érectile¹³ Fréquent : Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (y compris allongement du temps de céphaline activée). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase. Léions, intoxications et complications liées aux procédures. Fréquent : Retard de cicatrisation. ¹⁴ y compris les études d'extension en ouvert. ¹⁵ y compris les données des notifications spontanées. Hydrosadénite suppurée Le profil de sécurité chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée traités par l'adalimumab de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab. Uvéite Le profil de sécurité chez les patients atteints d'uvéite traités par l'adalimumab toutes les deux semaines correspond au profil de sécurité connu de l'adalimumab. **Description des effets indésirables sélectionnés Réactions au site d'injection** Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 12,9% des patients traités par l'adalimumab ont présenté des réactions au site d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,2% des patients recevant le placebo ou le comparateur actif. Les réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament. Infections Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe de l'adalimumab, et de 1,46 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Les infections consistaient essentiellement en rhinopharyngites, infections de l'appareil respiratoire supérieur et sinusites. La plupart des patients ont continué l'adalimumab après la guérison de l'infection. L'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe de l'adalimumab, et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Dans les études contrôlées et en ouvert avec l'adalimumab menées chez l'adulte et dans la population pédiatrique, des infections graves (y compris des infections d'issue fatale, ce qui s'est produit rarement) ont été rapportées dont des signalements de tuberculose (y compris miliaire et à localisations extra-pulmonaires) et d'infections opportunistes invasives (par ex. histoplasmosse disséminée ou histoplasmosse extrapulmonaire, blastomycose, coccidioïdomyose, pneumocystose, candidose, aspergillose et listériose). La plupart des cas de tuberculose sont survenus dans les huit premiers mois après le début du traitement et peuvent être le reflet d'une réactivation d'une maladie latente. Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs Aucun cas de cancer n'a été observé chez 249 patients pédiatriques représentant une exposition de 655,6 patient-années lors des études avec l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthèse). De plus, aucun cas de cancer n'a été observé chez 192 patients pédiatriques représentant une exposition de 498,1 patient-années lors des études avec l'adalimumab dans la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 77 patients pédiatriques correspondant à une exposition de 80 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans le psoriasis en plaques chronique pédiatrique. Aucun cas de cancer n'a été observé chez 60 patients pédiatriques représentant une exposition de 58,4 patient-années lors d'une étude avec l'adalimumab dans l'uvéite pédiatrique. Pendant les périodes contrôlées des essais cliniques pivots chez l'adulte avec l'adalimumab d'une durée d'au moins 12 semaines chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, de spondylarthrite ankylosante, de spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA, de rhumatisme psoriasique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'uvéite, un taux (intervalle de confiance à 95%) de cancers autres que lymphomes ou cancers de la peau non mélanomes, de 6,8 (4,4 – 10,5) pour 1 000 patient-années parmi les 5 291 patients traités par l'adalimumab, a été observé par rapport à un taux de 6,3 (3,4 – 11,8) pour 1 000 patient-années parmi les 3 444 patients du groupe contrôle (la durée moyenne du traitement était de 4,0 mois pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,8 mois pour les patients du groupe contrôle). Le taux (intervalle de confiance à 95%) de cancers de la peau non mélanomes était de 8,8 (6,0 – 13,0) pour 1 000 patient-années pour les patients traités par l'adalimumab et de 3,2 (1,3 – 7,6) pour 1 000 patient-années parmi les patients du groupe contrôle. Dans ces cancers de la peau, les carcinomes spino-cellulaires sont survenus à des taux (intervalle de confiance à 95%) de 2,7 (1,4 – 5,4) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et de 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle. Le taux (intervalle de confiance à 95%) de lymphomes était de 0,7 (0,2 – 2,7) pour 1 000 patient-années chez les patients traités par l'adalimumab et de 0,6 (0,1 – 4,5) pour 1 000 patient-années chez les patients du groupe contrôle. En joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert terminés ou en cours avec une durée moyenne d'environ 3,3 ans incluant 6 427 patients et plus de 26 439 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non mélanomes est d'environ 8,5 pour 1 000 patient-années. Le taux observé de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,6 pour 1 000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,3 pour 1 000 patient-années. En post-marketing de janvier 2003 à décembre 2010, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patient-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patient-années de traitement. Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab. **Auto-anticorps** Des recherches d'auto-anticorps répétées ont été effectuées sur des échantillons de sérum des patients des essais I – V dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces essais, les titres d'anticorps antinucléaires initialement négatifs étaient positifs à la semaine 24 chez 11,9% des patients traités par l'adalimumab et 8,1% des patients sous placebo et comparateur. Deux patients sur les 3 441 traités par l'adalimumab dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté de néphrite lupique ou de symptômes nerveux centraux. **Événements hépatobiliaires** Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique avec une période de contrôle de 4 à 104 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 3,7% des patients traités par l'adalimumab et chez 1,6% des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 4 à 17 ans et les patients atteints d'arthrite liée à l'enthèse âgés de 6 à 17 ans, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 6,1% des patients traités par l'adalimumab et chez 1,3% des patients du groupe contrôle. La plupart des élévations d'ALAT sont survenues dans le cadre d'une utilisation concomitante de méthotrexate. Aucune élévation d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN n'est survenue au cours de l'essai de phase III de l'adalimumab chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire âgés de 2 ans à moins de 4 ans. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 0,9% des patients traités par l'adalimumab et chez 0,9% des patients du groupe contrôle. Dans l'essai clinique de phase III portant sur l'adalimumab chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn qui a évalué l'efficacité et le profil de sécurité de deux schémas posologiques d'entretien en fonction du poids après un traitement d'induction ajusté au poids jusqu'à 52 semaines de traitement, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 2,6% des patients (5/192), parmi lesquels 4 étaient traités en association avec des immunosuppresseurs au début de l'étude. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III portant sur l'adalimumab dans le psoriasis en plaques avec une période de contrôle de 12 à 24 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 1,8% des patients traités par l'adalimumab et chez 1,8% des patients du groupe contrôle. Il n'a pas été observé d'élévations de l'ALAT $\geq 3 \times$ LSN dans l'étude de phase III portant sur l'adalimumab chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques. Dans les essais cliniques contrôlés portant sur l'adalimumab (doses initiales de 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, suivies de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4), chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée avec une période de contrôle de 12 à 16 semaines, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 0,3% des patients traités par l'adalimumab et 0,6% des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques contrôlés portant sur l'adalimumab (dose initiale de 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg toutes les deux semaines à partir de la semaine 1) chez les patients adultes atteints d'uvéite pour une durée allant jusqu'à 80 semaines, avec une durée médiane d'exposition de respectivement 166,5 jours et 105,0 jours pour les patients traités par l'adalimumab et les patients du groupe contrôle, des élévations d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN sont survenues chez 2,4% des patients traités par l'adalimumab et 2,4% des patients du groupe contrôle. Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, qui peuvent précéder une insuffisance hépatique, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportés chez des patients recevant de l'adalimumab. **Administration concomitante d'azathioprine/6mercaptopurine** Lors d'études dans la maladie de Crohn chez l'adulte, une incidence plus élevée de tumeurs et d'infections graves a été observée avec l'association adalimumab et azathioprine/6mercaptopurine comparativement à l'adalimumab utilisé seul. **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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Mylan S.A.S. 117, allée des Parcs 69800 Saint-Pris-France NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/18/1319/007 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 17 septembre 2018 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE EU/09/2018 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Délivrance: médicament soumis à prescription médicale.

Mucoviscidose - 2019 : mise en place du dépistage néonatal en Belgique

Patrick Lebecque ¹, Olivier Lebecque ², Marijke Proesmans ³, Teresinha Leal ⁴

Cystic fibrosis newborn screening implemented in Belgium in 2019

In 2019, a national program of cystic fibrosis newborn screening is scheduled to be eventually implemented in Belgium. An IRT/ DNA algorithm has been chosen, pretty similar to the French algorithm. In both countries, R117H is almost always combined in cis with a 7T sequence in the intron 8 acceptor splice site. It was included in the initial panel of CFTR variants looked for. This paper critically describes the program's steps, while emphasizing the crucial roles of general practitioners and local pediatricians.

KEY WORDS

Cystic fibrosis, newborn screening

What is already known about the topic?

- Coupled with immediate referral to high-quality specialized cystic fibrosis (CF) centers, CF newborn screening (CFNBS) has been recognized to improve the disease prognosis.

What does this article bring up for us?

- Challenges are associated with each step of the CFNBS program. In the Belgian program involving general practitioners and local pediatricians, these challenges are threefold:
 - i) communicating in an appropriate and timely manner the initial positive NBS result to the families;
 - ii) ensuring that children are promptly seen at the specialized CF center chosen by the parents;
 - iii) keeping in mind that around 5% of diagnoses will likely be missed by the screening, representing false negatives.

En 2019, la Belgique met enfin en place un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose, proche de celui implémenté par la France dès 2002. L'algorithme retenu part du taux sanguin de trypsine entre 3 et 5 jours de vie. S'il est élevé, 12 variants du gène *CFTR* sont recherchés. R117H n'en fait pas partie parce que la pénétrance de ce variant fréquent est faible dans les 2 pays. L'article décrit de manière critique les étapes du programme, ses objectifs et ses limitations et souligne en particulier les rôles du médecin de proximité.

Que savons-nous à ce propos ?

- Couplé à une prise en charge immédiate dans un Centre de référence de qualité, un diagnostic plus précoce de la mucoviscidose améliore le pronostic de la maladie.

Que nous apporte cet article ?

- La mise en place du dépistage néonatal de la mucoviscidose pose une série de défis à chaque étape. Dans le programme belge, trois d'entre eux concernent le médecin de proximité :
 - i) assurer la transmission fluide et mesurée du message d'un dépistage positif aux familles ;
 - ii) s'assurer que l'enfant sera très rapidement vu dans le Centre de Référence choisi par les parents ;
 - iii) ne pas perdre de vue qu'environ 5% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ne seront par diagnostiqués avec cet algorithme

INTRODUCTION

Transmise sur un mode autosomique récessif, la mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente dans les populations caucasiennes. Le gène *CFTR* impliqué est localisé sur le bras long du chromosome 7. Le Registre Belge de la Mucoviscidose (RBM) documente qu'entre 2007 et 2016 trente nouveaux cas de mucoviscidose ont en moyenne été diagnostiqués chaque année (valeurs extrêmes : 23 et 39) (1). Pour ces nouveaux patients, l'âge médian du diagnostic excédait 6 mois lors de 5 de ces 10 dernières années. On admet depuis 15 ans que, pour les formes classiques de la maladie, le bénéfice potentiel d'un dépistage néonatal de la mucoviscidose l'emporte sur ses possibles inconvénients (faux négatifs, faux positifs, formes frontalières, anxiété dans l'attente d'un test à la sueur ...) qu'il est dans une large mesure possible d'éviter ou de limiter (2-4). Un diagnostic précoce, posé avant l'âge d'un (5) ou de deux mois (6), est associé à un pronostic plus favorable.

Les premiers programmes structurés de dépistage néonatal de la mucoviscidose ont été mis en place dès 1981 (Australie et Nouvelle-Zélande). La majorité des pays médicalisés s'en sont aujourd'hui dotés, dont la France en 2002, le Royaume-Uni en 2007, l'ensemble des 52 états des USA en 2010. C'est donc avec un sérieux retard que la Belgique s'apprête à mettre en place le sien. Ses objectifs incluent la confirmation du diagnostic couplée à une prise en charge spécialisée immédiate dans un Centre de Référence avant l'âge de deux mois d'au moins 95% des nouveau-nés atteints d'une forme a priori sévère de la maladie, avec une valeur prédictive positive du dépistage (% de diagnostics confirmés après un dépistage « positif ») supérieure à 30% (7). Ce programme remplacera les louables initiatives locales qui, au départ de certaines universités, existaient depuis plus de 20 ans parfois, sans subvention ni encadrement suffisant, et expliquent le fait qu'en 2016, le diagnostic de 18% des patients répertoriés par le RBM ait déjà été posé dans un contexte de dépistage néonatal. Décrire ce programme et en questionner chaque étape constitue l'objet de ce texte.

POURQUOI UN DÉPISTAGE PRÉCOCE DE LA MUCOVISCIDOSE ?

Trois types d'arguments justifient ce dépistage.

- 1) Rarement souligné à sa juste importance, le premier est qu'il permettra le plus souvent d'éviter la naissance dans une même famille de plusieurs enfants atteints de mucoviscidose, ce qui est par exemple le cas de 15% des patients suivis au Centre de Référence des Cliniques St Luc.
- 2) Un deuxième argument paraît relever du bon sens et découle de deux réalités : i) en dehors même de l'approche plus fondamentale et si prometteuse qui se précise avec l'avancée des modulateurs de la protéine CFTR, le traitement symptomatique de la mucoviscidose est le plus souvent assez efficace : depuis 50 ans, il permet une augmentation régulière de l'espérance de vie de 6 ans par décennie, ii) même en l'absence de symptômes, l'atteinte pulmonaire qui conditionne presque toujours le pronostic est très précoce et insidieuse (8,9). On peut donc s'attendre à ce que plus tôt le diagnostic sera posé, moins de lésions irréversibles seront présentes au moment de ce diagnostic et plus efficace sera le traitement. Au passage auront en outre été évitées certaines « odyssees diagnostiques », parfois encore observées et qui résultent en un diagnostic tardif et beaucoup de détresse parentale.
- 3) Un troisième argument est constitué par une abondante littérature médicale incluant des données épidémiologiques, de nombreuses études observationnelles et deux études randomisées. Ces deux dernières ont été menées dès 1985 et sont loin d'être irréprochables. La première (10) pêchait notamment par une absence de centralisation des soins nécessaire à une prise en charge efficace de la maladie et a été disqualifiée par une revue Cochrane (11). La seconde (12) a été conduite dans l'état du Wisconsin entre 1985 et 1994. Elle démontrait rapidement les bénéfices du dépistage en termes de nutrition, à un moment où le lien entre meilleur état nutritionnel et fonction respiratoire plus favorable était déjà établi (13). Elle a, plus tard, pu faire

naître un doute temporaire sur le bénéfice pulmonaire parce qu'un des deux Centres assurant le suivi présentait un taux élevé de colonisation chronique des voies aériennes par *Pseudomonas aeruginosa*, facteur de mauvais pronostic qu'une ségrégation des patients sur base bactériologique, des essais d'éradication précoce et des locaux adaptés auraient pu prévenir (14). Plus récemment, plusieurs études, notamment australiennes, ont confirmé le bénéfice respiratoire du dépistage en termes de colonisation chronique des voies aériennes par *Pseudomonas aeruginosa* (plus tardive), de paramètres spirométriques (plus favorables à l'âge adulte), de moindre mortalité à 25 ans (15,16).

CFSPID : UN (NÉCESSAIRE) ACRONYME DE PLUS

Les critères diagnostiques de la mucoviscidose ont récemment été revisités (17-19). On sait que dans quelques pourcents des cas, un diagnostic sera retenu alors même que le taux de chlorure dans la sueur est inférieur à 60 mmol/L. Dans ces situations, un complément d'investigations génétiques et parfois aussi électrophysiologiques est nécessaire. Un apport déterminant est celui du projet CFTR2 (20), qui collige les données anonymisées de plus de 88.000 patients et s'attache à préciser la portée clinique et le retentissement fonctionnel des quelque 2000 variants du gène *CFTR* rapportés à ce jour. En mars 2019, les 412 variants les plus fréquents avaient ainsi pu être étudiés. Ils couvrent 94% des allèles et ont pu être classifiés en 4 catégories : 1) variants causatifs de la mucoviscidose (lorsqu'associés en trans à un autre variant causatif) : 346/412 (84%) ; 2) simples polymorphismes sans portée clinique (5%) ; 3) variants de signification inconnue : 2% ; variants à conséquences variables : 9%. Les deux dernières catégories délimitent une zone grise. La moitié des 37 variants qu'elles concernent sont présentes sur moins de 10 allèles de la banque de données. Un seul de ces variants est fréquent: R117H, retrouvé sur 51% des allèles de la catégorie « à conséquences variables ».

L'acronyme CFSPID (*Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis*) a été créé pour désigner des nourrissons qu'un dépistage néonatal va repérer sans que soit clair aujourd'hui ce que l'avenir leur réserve. Ils se répartissent en deux groupes : i) des nourrissons avec un taux de chlorure dans la sueur normal (inférieur à 30 mmol/L) mais deux variants *CFTR* dont au moins un n'appartient pas à la catégorie des variants causatifs établis de la mucoviscidose; ii) des nourrissons dont le taux de chlorure dans la sueur est intermédiaire (30 à 59 mmol/L) et chez lesquels aucun ou (plus fréquemment) un seul variant *CFTR* a pu être identifié (promoteur et introns du gène *CFTR* restent imparfaitement investigués et les allèles complexes gardent également une partie de leur mystère) (21-23). Bon nombre de ces nourrissons ne présenteront sans doute jamais de manifestation clinique liée à un défaut de protéine CFTR mais leur identification pose problème pour plusieurs raisons : leur pronostic est incertain et tributaire du temps (conversion éventuelle du test à la sueur, apparition éventuelle, à un âge variable, de manifestations cliniques affectant un ou plusieurs organes), les modalités optimales de leur suivi restent mal établies, ces situations peuvent être anxiogènes et engendrer un

risque de surmédicalisation. Un suivi dans un Centre de Référence est justifié parce qu'une requalification de leur situation vers un diagnostic de mucoviscidose surviendra dès l'enfance chez une proportion mal définie d'entre eux ($\geq 20\%$?), à l'âge adulte chez d'autres. Les variants les plus concernés sont R117H surtout (cf infra), 5T/TG12 ou TG13, et D1152H.

ÉTAPE PAR ÉTAPE : LES MODALITÉS RETENUES EN BELGIQUE

Le dépistage s'effectue au départ de l'échantillon de sang séché déjà prélevé entre 3 et 5 jours de vie chez les nouveau-nés pour la recherche d'anomalies métaboliques et endocriniennes. Il n'existe pas deux programmes réellement identiques de dépistage néonatal de la mucoviscidose mais l'essentiel de l'expérience accumulée découle d'algorithmes associant dosage initial de trypsine immunoréactive (TIR) puis, si le taux en est élevé, recherche de variants du gène *CFTR* (TIR/ADN). Ce type d'algorithme offre la meilleure sensibilité et a été utilisé chez plus de 60 millions de nourrissons. Une estimation réalisée pour la Flandre en a évalué le coût à environ 14.000 €/cas détecté (24), plus de la moitié de cette somme étant liée aux dosages de trypsine. La projection actuelle de l'INAMI, tous éléments d'organisation compris, est plus proche de 40.000 €/cas détecté. Les différences d'algorithmes entre pays tiennent

surtout au panel de variants *CFTR* recherchés et aux seuils de taux de trypsine retenus. Un « filet de sécurité » est souvent inclus, sous forme habituellement de rappel au jour 21, pour un second dosage de TIR, des nouveau-nés chez lesquels la recherche génétique se révèle négative alors que leur taux initial de TIR était particulièrement élevé ($> P 99.9$). En France, un diagnostic de mucoviscidose sera alors retenu chez près de 6% des nouveau-nés dans cette situation (25). Dans deux régions d'Angleterre où moins de mutations sont recherchées et où diffère l'origine ethnique des populations immigrées, cette proportion atteint 10% (26). Dans ces pays, c'est pour les minorités ethniques que ce filet de sécurité se révèle particulièrement utile parce que le panel initial de variants recherchés en est moins représentatif. La **figure 1** schématise les étapes du programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique, distinctement plus complexe que les autres dépistages actuels. Elle précise également les responsabilités des entités fédérale et communautaires et donne une idée des coûts annuels anticipés. La **figure 2** illustre l'algorithme retenu en Belgique, mentionne les contraintes de temps à respecter et esquisse pour l'ensemble du pays une approximation des nombres de nouveau-nés concernés par chaque étape. En France, la moitié des enfants dépistés sont vus pour la première fois à un Centre de Référence avant l'âge de 5 semaines (25).

FIGURE 1. Les étapes du programme du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique

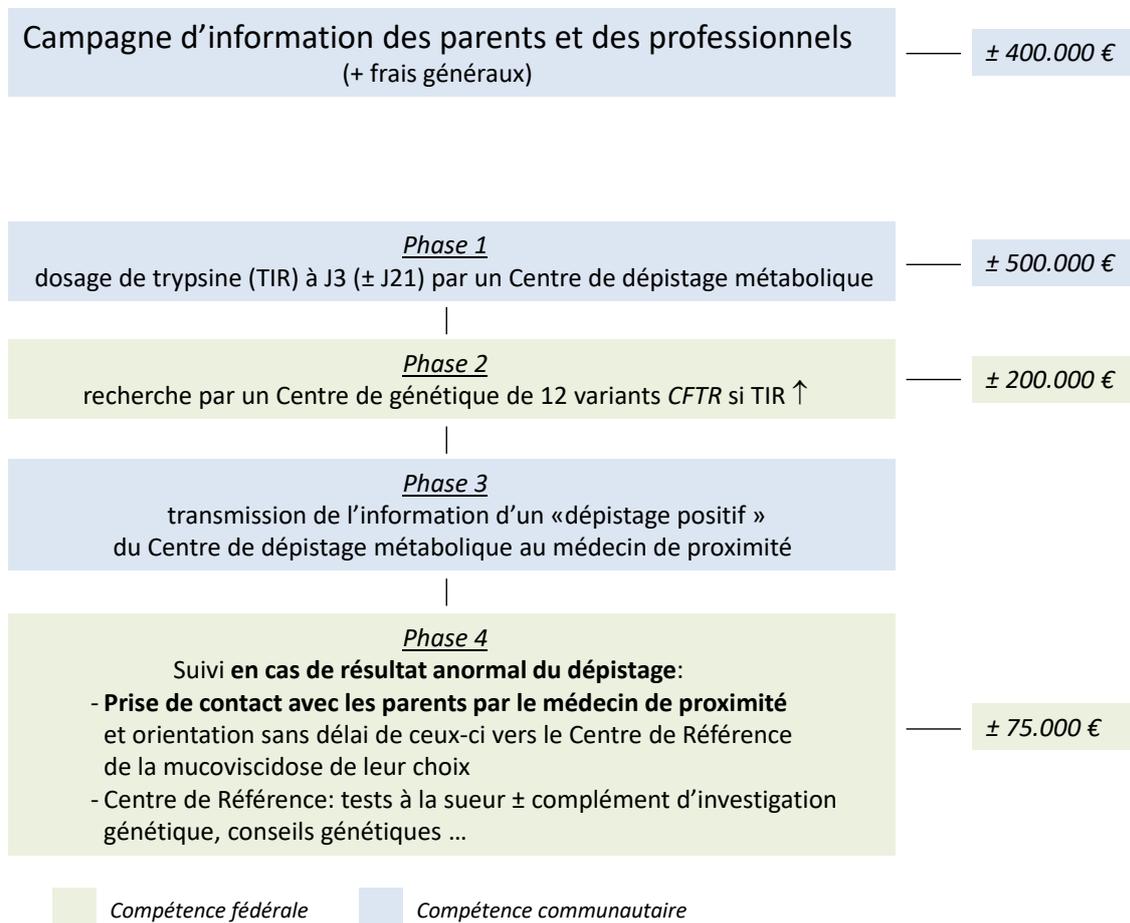
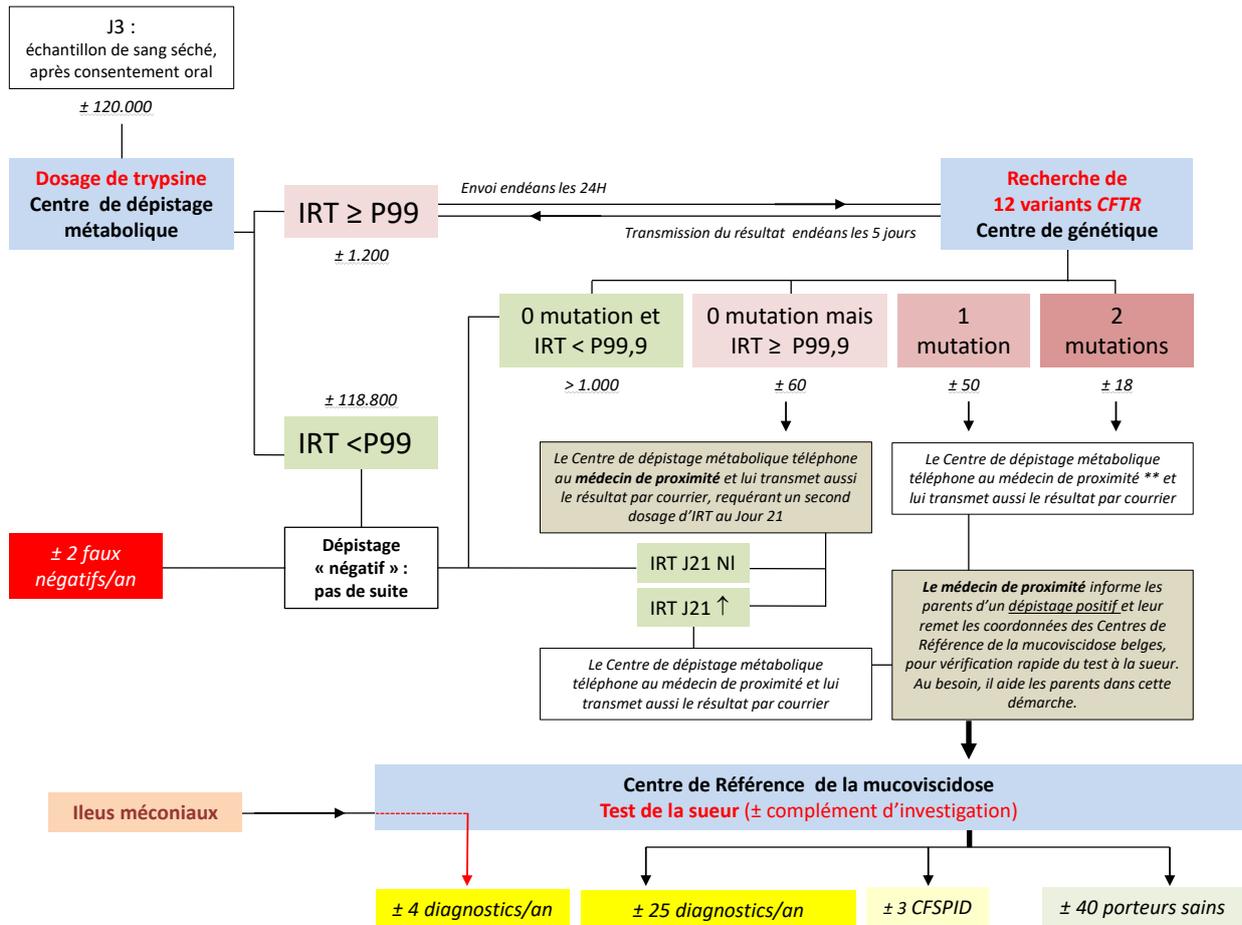


FIGURE 2. Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique



CONSENTEMENT

Aucun dépistage néonatal n'est obligatoire. Une information orale et un support écrit (dépliant) seront transmis aux parents pendant la grossesse ou autour de la naissance, par une infirmière ou un médecin. Elle soulignera les avantages d'un diagnostic précoce et mentionnera l'enregistrement de données anonymisées à des fins statistiques. L'accord sollicité est oral, comme en Suisse par exemple. Un éventuel refus du dépistage ou seulement de l'enregistrement des données anonymisées est notifié dans la base de données du suivi. L'échantillon de sang néonatal transmis à un laboratoire de génétique si le taux initial de trypsine est élevé est détruit dès l'analyse effectuée.

LE DOSAGE DE LA TRYPISINE

Il constitue un maillon crucial. La quasi-totalité des « faux négatifs » de ce dépistage correspondront à des nouveau-nés dont la TIR initiale a été considérée comme normale. Le prélèvement doit être effectué en temps utile, vers 72H de vie comme en France, ce qui peut être logiquement plus compliqué en cas d'accouchement à domicile ou de sortie plus précoce de l'hôpital. Il doit être quantitativement adéquat et ne peut être contaminé par des selles (riches en TIR). Les conditions de conservation de l'échantillon jusqu'au dosage et le délai entre prélèvement et dosage peuvent influencer son résultat, tout comme une variabilité

entre lots de réactifs ou la saison (dans le Wisconsin, un taux de TIR inférieur de 4 ng/ml a été décrit en été par rapport à l'hiver) (27). Des taux initiaux de TIR plus élevés sont rapportés en excès chez les enfants pesant moins de 2.500 g à la naissance (en particulier les prématurés nés avant 29 semaines de gestation), les nouveau-nés admis en unités de soins intensifs, ceux qui présentent une infection congénitale ou une atésie du tube digestif, des anomalies chromosomiques (trisomie 18, trisomie 21 ...), les enfants de race noire, les porteurs sains d'une seule mutation du gène *CFTR* ... Une transfusion de globules rouges peut affecter le taux de TIR dans les deux directions (27-29). En cas d'ileus méconial, mode de présentation de la maladie chez 14% des patients belges (1), il n'est pas rare que le taux néonatal de TIR soit normal mais ce n'est pas problématique parce que la mucoviscidose est à l'origine de près de 90% de ces tableaux très suggestifs d'obstruction intestinale néonatale qui constituent une indication formelle de test à la sueur. Le premier seuil de TIR (J3) varie selon les pays, proche des percentiles 95-96 dans les états américains, nettement plus élevé en Europe (P99 à P99.6). Il peut être fixe, comme en France (où avec un recul de plus de 10 millions de dosages, un taux de 65 µg/L ng/ml s'avère correspondre assez bien au P99.5 ou flottant (valeur correspondant à un percentile donné sur base d'un nombre suffisant d'analyses). Cette dernière option, qui tient compte au mieux du type

d'analyseur, des lots de réactifs, de variations saisonnières est théoriquement préférable (27). Les valeurs « ultra-élevées » de TIR au J3, celles qui en l'absence d'identification d'une mutation du panel, donnent lieu à un contrôle du taux de TIR au J21, correspondent au P 99.9 (en pratique un seuil fixe de 100 ng/ml est retenu en France, 120 ng au Royaume-Uni). En cas de second prélèvement au J21, un taux restant anormalement élevé est arbitrairement défini (supérieur à 40 ng/ml en France, à 45 ng/ml en Suisse, à la valeur correspondant au P99.5 du J5 moins 10 ng/ml au Royaume-Uni, au P99 du J3-J5 en Belgique).

LE PANEL DES MUTATIONS GÉNÉTIQUES RECHERCHÉES

Très variable d'un pays à l'autre, le pourcentage d'allèles de patients que peut élucider la recherche du panel retenu de variants CFTR conditionne la sensibilité des algorithmes. Le **tableau 1** détaille les 12 mutations qui seront recherchées en Belgique. Les minorités ethniques ne sont pas représentées de manière optimale par ce panel. C'est particulièrement le cas des personnes originaires de Turquie où la diversité des mutations est extrême et où moins de 10% des patients sont homozygotes pour la mutation F508 del (33,34) alors que cette proportion est de 47% en Belgique (1). Il est habituellement recommandé que le panel inclue tous les variants retrouvés sur au moins 0.5 % des allèles des patients d'un pays (ce n'est ici pas le cas de deux d'entre eux, hors R117H) et que le pourcentage d'allèles couverts atteigne au moins 80% (le panel retenu en couvre 78.6 %).

LA TRANSMISSION DES INFORMATIONS

La complexité et la singularité de la situation a été très bien décrite par des sociologues (35). Qui doit informer les parents d'un enfant « dépisté positif » ? Et quelle est la meilleure façon de le faire pour assurer au plus vite la suite des investigations dans un Centre de Référence de la mucoviscidose et limiter l'anxiété inhérente à cette annonce ? Les pratiques diffèrent selon les programmes (7,36). En Europe et en Australie, c'est habituellement un intervenant d'un Centre de Référence de la mucoviscidose qui assume ces rôles (36). Dans le contexte plus général de l'organisation des dépistages néonataux dans ce pays, le choix fait en Belgique est que cette responsabilité soit confiée à un médecin de proximité (pédiatre de la maternité ou un autre médecin choisi par les parents). Il est essentiel de réaliser qu'un « dépistage positif » ne correspond pas nécessairement à un diagnostic de mucoviscidose. S'il est positif sans identification de mutation, c'est-à-dire via deux dosages de trypsine (filet de sécurité), un diagnostic de mucoviscidose ne sera finalement retenu que dans une petite minorité des cas ($\pm 5\%$?). S'il est positif par identification d'une seule mutation, un diagnostic ne sera confirmé que dans environ 20% des cas. Mais si deux mutations ont d'emblée été identifiées, le diagnostic est pratiquement certain. Ce médecin a obligation de remettre aux parents une liste avec les coordonnées de tous les Centres de Référence du pays et de respecter leur choix. Deux raisons justifient cette obligation : i) un Centre de Référence peut être hébergé dans un hôpital qui ne dispose pas d'un Centre de dépistage (exemple de l'Université de Leuven), ii) La mucoviscidose est une affection dont, à l'âge pédiatrique en tout cas, la qualité de la prise en charge se prête fort bien à des comparaisons entre Centres.

TABEAU 1. Les 12 variants du gène CFTR retenus pour le dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique

Panel du programme	16 variants les plus fréquents en Belgique	% patients	Caractéristiques des patients porteurs en trans du variant F508del (source : CFTR2)(20)	
			% Insuffisance pancréatique exocrine	[Cl] sudoral moyen (mmol/L)
1	F508del	85.6	98	102
2	G542X	5.2	98	103
3	N1303K	4.5	98	104
4	3272-26A->G *	3.5	30	94
5	1717-1G->A	2.9	98	102
6	S1251N	2.5	78	90
7	A455E *	2.4	33	85
8	2789+5G->A *	2.4	46	98
	R117H	2.2		
	L927P	2.0		
9	3849+10kbC->T *, **	1.5	35	66
	2183AA->G	1.4		
10	R553X	1.4	97	103
11	W1282X	1.3	99	102
	I507del	0.8		
12	R1162X	0.8	98	103

* Globalement, les patients porteurs d'un génotype associant en trans l'un de ces 4 variants et F508 del présentent une atteinte clinique moins sévère que les patients homozygotes pour le variant F508del (30-32) ; ** Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, 3849+10kbC->T est l'un des variants causatifs les plus souvent associés à un taux de chlorure sudoral < 60 mmol/L.

Comme c'est le cas aux USA depuis 2006 mais aussi au Royaume-Uni, aux Pays-Bas tout proches, les données comparatives des Centres dont dispose en Belgique l'INAMI par l'intermédiaire du Registre devraient être publiques et leur accessibilité considérée comme un droit des parents/patients. Ce sera inéluctablement le cas à court terme sans doute et cette information qualitative influencera le choix des parents. Pour éviter une trop longue anxiété, cette annonce ne doit jamais avoir lieu en fin de semaine, de telle sorte qu'elle puisse être suivie très rapidement d'un test à la sueur dans un Centre de Référence et de la discussion le jour-même de son résultat dans ce Centre.

LE TEST DE LA SUEUR

Souvent vérifié à deux reprises, il constitue le test principal du diagnostic de la mucoviscidose (37-39). En dépit de recommandations détaillées, sa qualité reste trop hétérogène en Europe (40). De la minutie à chaque étape, des opérateurs dédiés et pratiquant un nombre suffisant de tests sont essentiels. Le dosage du taux de chlorure doit être quantitatif (une méthode de conductivité ne remplit pas cette condition). Ce test reste central dans le contexte du dépistage néonatal. Il est à vérifier même lorsque deux mutations ont été identifiées : c'est un élément de base du dossier qui doit confirmer le diagnostic, excluant notamment l'éventuelle très rare position en cis des deux mutations. Pendant les premiers mois de vie, il pose un problème spécifique additionnel lié à un risque accru de recueillir une quantité de sueur trop faible pour que les résultats de l'examen puissent être considérés comme fiables (QNS : *quantity non sufficient*) (38,39). L'examen est alors à répéter, plusieurs fois si nécessaire, prolongeant une période d'incertitude et d'anxiété. Avant l'âge de 3 mois, le taux de QNS (imposant la répétition du test) devrait être inférieur à 10 %. Atteindre cet objectif se révèle compliqué dans de nombreux programmes. Ainsi en Suisse, un taux de QNS de 40 % a récemment encore été rapporté (43). Des données belges suggèrent un taux actuel de QNS de l'ordre de 20 % à cet âge dans deux centres (44). Un effort qualitatif sera donc nécessaire. Le recueil de la sueur par le système Macroduct semble permettre de réduire le taux de QNS (45) et l'Association Belge de lutte contre la mucoviscidose accompagnera le programme en équipant de ce système tous les Centres de Référence. L'INAMI le fait également en créant un numéro de nomenclature revalorisé pour ce test dans le contexte néonatal. Réaliser le test en parallèle sur les deux bras, limiter le nombre d'opérateurs par Centre, revoir au besoin dans le détail avec l'aide d'un expert chaque étape du test (46) sont autant de moyens qui peuvent contribuer à réduire le taux de QNS.

Un taux de chlorure dans la sueur ≥ 60 mmol/L est diagnostic de mucoviscidose. Un taux de chlorure intermédiaire (30-59 mmol/L) impose un contrôle et un complément d'investigation notamment génétique. Ceci débouchera le plus souvent sur un statut de « porteur sain » mais parfois sur un diagnostic de mucoviscidose ou l'étiquette de CFSPID. Un taux de chlorure normal (< 30 mmol/L) rend très improbable le diagnostic et débouche sur un label « dépistage négatif ».

LA SUPERVISION ET L'ÉVALUATION CONTINUE DU PROGRAMME

Chaque étape peut être prise en défaut. Une supervision étroite du programme est indispensable. Elle doit en permettre l'évaluation continue pour s'assurer qu'il répond à ses objectifs. Le cas échéant, elle doit pouvoir identifier rapidement les améliorations à apporter. La France peut clairement servir d'exemple : elle a accompagné au mieux son programme par des évaluations précises impliquant étroitement les cliniciens, par des adaptations judicieuses en cours de route, par de multiples publications scientifiques (25,47). En communauté française, c'est l'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE) qui est responsable de cette supervision, essentielle et complexe. Un comité de pilotage est prévu pour l'aider dans cette tâche. La coordination au niveau national doit être assurée par le groupe de travail « maladies chroniques/prévention ».

UNE CAMPAGNE D'INFORMATION DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES ET DES PÉDIATRES

Elle a trois objectifs principaux:

- 1) les conscientiser sur leur rôle essentiel dans le processus de dépistage : prévenir *sans délai* les parents d'un dépistage « positif » qui nécessite un complément d'investigation dans un Centre de Référence et les aider au besoin à prendre contact avec le Centre de leur choix ;
- 2) rappeler qu'un dépistage positif n'équivaut pas nécessairement à un diagnostic ;
- 3) redire que la mise en place du programme ne dispense pas du maintien d'une vigilance des cliniciens vis-à-vis du diagnostic de mucoviscidose. Un dépistage néonatal de la mucoviscidose bien conduit passera quand même à côté du diagnostic dans près de 5% des cas. Parmi ces faux négatifs, les enfants ne présentant pas d'insuffisance pancréatique exocrine risquent bien d'être surreprésentés, or le diagnostic clinique est plus difficile chez eux parce que les signes d'appels sont alors aspécifiques (toux tenace, « bronchites récidivantes »). En tout état de cause, la détection des « faux négatifs » du dépistage est capitale parce que leur fréquence est un élément clé de l'évaluation de la qualité du programme.

ÉCUEILS, LIMITES ET DÉFIS

NÉCESSITÉ D'HOMOGENÉISER VERS LE HAUT LA QUALITÉ DES SOINS DANS LES CENTRES DE RÉFÉRENCE

La Suède est un exemple de pays où la qualité des soins aux personnes atteintes de mucoviscidose est élevée sans dépistage néonatal. La qualité globale des soins est également élevée en Belgique, l'un des tout premiers pays où l'amélioration de l'espérance de vie a permis, dès 2006, de voir le nombre d'adultes atteints de cette maladie excéder celui des enfants grâce à. Comme partout cependant, elle reste trop variable d'un Centre à l'autre (48). Or la portée du dépistage néonatal sur le pronostic reste tributaire d'une haute qualité de *chaque* Centre de Référence.

LIMITES DU TRAITEMENT ACTUEL

Elles sont notamment illustrées par la fréquence élevée de lésions structurelles pulmonaires réputées irréversibles (bronchectasies) chez les enfants d'âge préscolaire, y compris dans des pays où le dépistage néonatal est en place. En Australie par exemple, en 2009, la présence de telles lésions a été documentée chez plus de la moitié des enfants dès l'âge de 3 ans (49).

LA DÉTECTION DES FORMES FRONTIÈRES (CFSPID)

Influencée par la diversité des variants *CFTR* dans un pays donné et par le choix du panel génétique initial, elle représente un écueil potentiel majeur. R117H est le variant le plus problématique. L'impact de cette mutation est modulé par la présence en *cis* d'un allèle 5T ou 7T au niveau de l'intron 8. Fréquemment associé à R117H dans les pays anglo-saxons, l'allèle 5T conduit à un déficit plus significatif de la fonction *CFTR*. Mais en France (comme en Belgique), la mutation R117H est presque uniquement associée à l'allèle 7T et sa pénétrance est alors très faible: à peine un pourcent des personnes porteuses du génotype F508del/R117H-7T développeraient à l'âge adulte des lésions pulmonaires sévères (50,51). Sur cette base, R117 H a été retiré en 2015 du panel initial de variants recherchés dans le cadre du dépistage néonatal français, avec pour résultat une diminution de 40% du nombre de CFSPID. La Belgique fait d'emblée le choix de ne pas inclure le variant R117H dans le panel génétique du dépistage. La détection de CFSPID n'est cependant pas évitable parce que le complément d'investigation génétique justifié en cas de TIR J3 élevée avec identification d'un seul variant par le panel initial et taux de chlorure dans la sueur intermédiaire va parfois révéler la présence en trans d'un variant « à conséquences variables » ou de signification inconnue à ce jour. En France, un CFSPID reste aujourd'hui identifié pour 9 diagnostics posés dans le cadre du dépistage (25).

LA DÉTECTION DE PORTEURS SAINS

Elle ne constitue pas un objectif du programme mais, pour peu qu'elle soit accompagnée d'un conseil génétique éclairé, elle peut être considérée de manière positive, comme un bénéfice plutôt qu'un problème (52).

À PROPOS DE L'ANNONCE D'UN DÉPISTAGE POSITIF

En ce qui concerne la mucoviscidose, de nombreux cliniciens spécialisés dans la prise en charge de la mucoviscidose pensent que l'annonce d'un dépistage positif avec identification de 2 variants causatifs par un médecin de proximité n'est pas nécessairement optimale. Elle n'est d'ailleurs pas habituelle en Europe ni en Australie (36). Les raisons en sont que cette maladie complexe et très hétérogène ne ressemble à aucune autre et que la question du pronostic est toujours la première posée par les parents. Un clinicien sans expertise spécifique dans le traitement de la mucoviscidose peut se trouver en difficulté pour répondre à ces questions avec les nuances nécessaires, or les parents n'oublieront jamais ce premier entretien (53).

Une solution intermédiaire qui aurait pu être considérée eût été que le Centre de dépistage limite l'information d'un « dépistage positif » transmise au médecin de proximité à un court message standard mentionnant que ceci est clairement associé à un risque accru de mucoviscidose et nécessite sans délai un complément d'investigation dans un Centre de Référence, même si ce bilan ne débouchera globalement sur la confirmation de ce diagnostic que moins d'une fois sur deux. Dans tous les cas, la fluidité du processus est importante et la recherche d'informations tous azimuts sur Internet à déconseiller: elle est ingérable et l'expérience révèle qu'elle est particulièrement anxiogène pour les parents dans ces circonstances.

CONCLUSION

Presque 10 ans après le rapport détaillé du KCE qui préconisait son implémentation avec un algorithme très proche (54), un dépistage néonatal de la mucoviscidose se met en place en Belgique. Son bénéfice suppose qu'il soit couplé à une prise en charge immédiate dans un Centre de Référence de haut niveau. La qualité d'un tel programme reste tributaire de celle de chaque étape et de la supervision de l'ensemble. Un dépistage positif n'équivaut pas à un diagnostic. Le rôle du médecin de proximité dans la fluidité du processus est essentiel et sa vigilance vis-à-vis du diagnostic reste de mise parce qu'environ 5% des cas de mucoviscidose ne seront pas identifiés par le dépistage.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose bien conduit passera quand même à côté du diagnostic dans près de 5% des cas. La vigilance des pédiatres et médecins généralistes restera nécessaire !

RÉFÉRENCES

- Annual Data Report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR) 2016, Brussels, Belgium. Version publique: <https://www.sciensano.be/fr/biblio/le-registre-belge-de-la-mucoviscidose-faits-et-chiffres-2016> (last accessed October 2019).
- Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS; CDC. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep.* 2004 ; 53 (RR-13):1-36.
- Campbell PW 3rd, White TB. Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr.* 2005 ; 147 (3 Suppl): S2-5.
- Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J *et al.* Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr.* 2005 ; 147 (3 Suppl): S30-36.
- Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A; United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics.* 2007 ; 119(1): 19-28.
- Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening : evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation Registry data. *J Pediatr.* 2005;147 3 Suppl): S57-S63
- Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B *et al.* The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2017 ; 16(2):207-213.
- Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Early lung disease in infants and preschool children with cystic fibrosis. What have we learned and what should we do about it? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 ; 195(12): 1567-1575.
- Kieninger E, Yammine S, Korten I, Anagnostopoulou P, Singer F, Frey U *et al.* Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1700580
- Chatfield S, Owen G, Ryley H, Williams J, Alfaham M, Goodchild M *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child.* 1991 ; 66 (1 Spec No):29-33.
- Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21 ;(1):CD001402. doi: 10.1002/14651858.CD001402.pub2. Review.
- Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT *et al.* Mischler EH. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337(14): 963-969.
- Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41(6): 583-591.
- Farrell P, Shen G, Splaingard M, Colby C, Laxova A, Kosorok M, Rock M *et al.* Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1997; 100 (5): E2.
- Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011 ; 96(12): 1118-1123.
- Dijk FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2012 ; 13(4): 220-225.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 ; 181 S: S4-S15.
- Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr.* 2017; 181S: S52-S57.
- Simmonds NJ. Is it cystic fibrosis? The challenges of diagnosing cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2019 ; doi: 10.1016/j.prrv.2019.02.004
- <https://www.cfr2.org/> (last accessed August 2019)
- Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R *et al.*; ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2015 ; 14 (6):706-13.
- Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J *et al.* Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr.* 2017 ; 181S: S45-S51.
- Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ *et al.* Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros.* 2019 ; doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.010
- Schmidt M, Werbrouck A, Verhaeghe N, De Wachter E, Simoens S, Annemans L *et al.* A model-based economic evaluation of four newborn screening strategies for cystic fibrosis in Flanders, Belgium, *Acta Clinica Belgica* 2019 ; doi : 10.1080/17843286.2019.1604472
- Munck A, Delmas D, Audrézet MP, Lemonnier L, Cheillan D, Roussey M. Optimization of the French cystic fibrosis newborn screening programme by a centralized tracking process. *J Med Screen.* 2018; 25(1): 6-12.
- Patterson K, Desai M, Tetlow L, Gilchrist F, Burrows E, Hird B *et al.* The challenge of screening newborns for cystic fibrosis from populations with a low incidence of F508del. *J Cyst Fibros.* 2019 ; 18 (Suppl. 1), S31 (A).
- Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, Gershan W, Laxova A, Li Z *et al.* Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics.* 2009 ; 123: e338-46.
- Therrell BL Jr, Hannon WH, Hoffman G, Ojodu J, Farrell PM. Immunoreactive Trypsinogen (IRT) as a Biomarker for Cystic Fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Mol Genet Metab.* 2012 ; 106(1):1-6.

29. A Laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for Cystic Fibrosis. 2014 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/397726/Cystic_Fibrosis_Lab_Guide_February_2014_v1.0_12_.pdf- last accessed August 2019)
30. Amaral M, Pacheco P, Beck S, Farinha C, Penque D, Nogueira P *et al.* Cystic fibrosis patients with the 3272-26A>G splicing mutation have milder disease than F508del homozygotes: a large European study. *J Med Genet.* 2001 (11); 38:777-783.
31. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A *et al.* A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med.* 1995 ; 333: 95-99.
32. Duguéproux I, De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur Respir J.* 2005 ; 25 (3): 468-473.
33. Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, Heijerman HG, Munck A, Iron A, Grasmann H *et al.* P. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genet Test.* 2008; 12(1): 25-35.
34. Ersöz D, Çakır E, Eyüboğlu T, Çobanoğlu N, Pekcan S, Cinel G *et al.* First results of Turkish National Cystic Fibrosis Registry. *J Cyst Fibros.* 2019 ; 18, S1 : S73.
35. Langeard C, Minguet G. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose : une reconfiguration organisationnelle, professionnelle et communicationnelle singulière et innovante. *Communiquer* 2013; 8 : 45-64.
36. Chudleigh J, Ren CL, Barben J, Southern KW. International approaches for delivery of positive newborn bloodspot screening results for CF. *J Cyst Fibros.* 2019 ; doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.004
37. Gibson L, Di Sant Agnese P. Studies of salt excretion in sweat. Relationships between rate, conductivity, and electrolyte composition of sweat from patients with cystic fibrosis and from control subjects. *J Pediatr.* 1963 ; 62: 855-67.
38. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child.* 2003 ; 88 (12): 1126-1127.
39. LeGrys V, Yankaskas J, Quittell L, Marshall B, Mogayzel P; Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 2007 ; 151 (1): 85-89.
40. Cirilli N, Southern K, Buzzetti R, Barben J, Nährlich L, Munck A *et al.* ECFS Diagnostic Network Working Group. Real life practice of sweat testing in Europe. *J Cyst Fibros.* 2018 ; 17 : 325-332.
41. Legrys VA, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2010 ; 157 (6): 1035-1037.
42. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D, Nguyen-Khoa T; Groupe de travail «Dépistage néonatal» de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Arch Pediatr.* 2010 ; 17 (9): 1349-1358.
43. Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Jurca M, Jung A, Casaulta C *et al.* ; Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Comparison of two sweat test systems for the diagnosis of cystic fibrosis in newborns. *Pediatr Pulmonol.* 2019 ; 54 (3): 264-272.
44. Vermeulen F, Lebecque P, De Boeck K, Leal T. Biological variability of the sweat chloride in diagnostic sweat tests: A retrospective analysis. *J Cyst Fibros.* 2017 ; 16 (1): 30-35.
45. Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B, McNamara J, Regelman WE. Comparison of quantitative sweat chloride methods after positive newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012 ; 47 (8): 736-742.
46. Abdulhamid I, Kleyn M, Langbo C, Gregoire-Bottex M, Schuen J, Shanmugasundaram *et al.* Improving the rate of sufficient sweat collected in Infants referred for sweat testing in Michigan. *Glob Pediatr Health.* 2014 ; 1: 2333794X14553625.
47. Haute Autorité de Santé (HAS). Le dépistage systématique de la mucoviscidose en France: état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. 2009.
48. Lebecque P, Leonard A, De Boeck K, De Baets F, Malroot A, Casimir G *et al.* Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros.* 2009 ; 8 (1): 26-30.
49. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW *et al.* Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009 ; 155(5): 623-628.
50. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Génin E, Bellis G, Gautier E *et al.* The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet.* 2009; 46(11): 752-758.
51. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, de Becdelièvre A, Jimenez C, Lalau G *et al.* ; collaborating working group on p.Arg117His. CFTR p.Arg117His associated with CBAVD and other CFTR-related disorders. *J Med Genet.* 2013 ; 50 (4) :220-227.
52. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016 ; 4 (8): 653-661.
53. Havermans T, Tack J, Vertommen A, Proesmans M, de Boeck K. Breaking bad news, the diagnosis of cystic fibrosis in childhood. *J Cyst Fibros.* 2015 ; 14 (4) : 540-546.
54. Proesmans M, Cuppens H, Vincent MF, Palem A, De Boeck K, Dierickx K *et al.* Faut-il un dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique? Health Technologie Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2010. KCE reports 132B. D/2010/10.273/42.

AFFILIATIONS

1. Unité de Pneumologie pédiatrique & Mucoviscidose, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique
2. Service de Radiologie, Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Département de Radiologie, B-5530, Yvoir, Belgium
3. Département de Pédiatrie, Hôpital Universitaire de Leuven, Leuven, Belgique
4. Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain

CORRESPONDANCE

Pr. PATRICK LEBECQUE, MD, Ph D

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Unité de pneumologie pédiatrique et Mucoviscidose
Avenue Hippocrate 10,
B-1200 Bruxelles
Tel.: +32 2 7641939, Fax : +32 2 7648906
Patrick_Lebecque@hotmail.com

Utilisation d'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines

Thomas Dubois ¹, Christine Reynaert ², Nicolas Zdanowicz ³, Jacques Denis ⁴, Isabelle Janssens ⁵,
Yvan Dierckxsens ⁶, Brice Lepiece ⁷

A dry extract of *Passiflora incarnata* L. used for the management of benzodiazepines withdrawal

Introduction

Benzodiazepines withdrawal management is often accompanied by anxiety, resulting in a risk of relapse and the prescription of additional medications. A dry extract of *Passiflora incarnata* L. has previously demonstrated its usefulness in the first-line treatment of anxiety symptoms.

Subjects and methods

We performed a longitudinal study over a 3-month period wherein we initiated this medication in patients who were discontinuing long-term benzodiazepine use. Patients included in the study were all sufficiently stable and had been followed-up for at least three months in consultation. The benzodiazepine decrease scheduled was 25% of the initial dose every second week. Specific psychiatric interviewing was not used either before or during the study. We assessed the evolution of the anxiety score and the number of sexual intercourses in the course of drug withdrawal.

Results

Overall, 91 patients participated to this study, including 27 men (36.5%) and 47 women (63.5%). The mean age was 44.1 ± 11.0 years. The withdrawal success rate was 78.4% (95% CI: 69.0-87.8%). There was a clear and highly significant decrease in the Hamilton scale's anxiety scores, while the monthly frequency of intercourse was shown to slightly, though significantly, increase. Treatment with *Passiflora incarnata* L. was pursued in 70.3% of patients following total withdrawal of or reduction in benzodiazepine dosing.

Conclusions

A dry extract of *Passiflora incarnata* L. was shown to be safe, with significant favorable effects on anxiety scores. This product, therefore, may likely be used to improve benzodiazepine withdrawal symptoms.

KEY WORDS

Benzodiazepine, withdrawal, passiflora, anxiety, sexuality

Introduction

La prise en charge du sevrage des benzodiazépines est souvent accompagnée d'anxiété menant à un risque de rechute entraînant la prescription de médicaments supplémentaires. Un traitement à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. a déjà démontré un intérêt dans le traitement de première ligne des symptômes anxieux.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude longitudinale d'une durée de trois mois. Une médication à base de *Passiflora incarnata* L. est instaurée à des patients effectuant le sevrage d'une benzodiazépine. Les patients inclus dans l'étude sont tous suffisamment stables et suivis depuis au moins trois mois en consultation. La diminution de la benzodiazépine se fait à raison de 25% de la dose initiale toutes les deux semaines. Aucune technique d'entretien spécifique n'est utilisée, ni avant ni pendant l'étude. L'évolution du score d'anxiété et du nombre de rapports sexuels est évaluée dans le décours du sevrage.

Résultats

91 personnes ont participé à cette étude dont 27 hommes (36.5%) et 47 femmes (63.5%) d'un âge moyen de 44.1 ± 11.0 ans. Le taux de succès du sevrage est de 78.4% (IC 95% : 69.0-87.8%). On observe une diminution nette et hautement significative du score d'anxiété d'Hamilton. La fréquence mensuelle des rapports sexuels a légèrement mais significativement augmenté. Le traitement à base de *Passiflora incarnata* L. est poursuivi chez 70.3% des patients après le sevrage ou la diminution de la benzodiazépine.

Conclusions

Une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L., de par sa sécurité d'emploi et son effet déjà démontré sur l'anxiété, semble améliorer le sevrage des benzodiazépines.

Que savons-nous à ce propos ?

- Le sevrage d'une benzodiazépine est souvent accompagné d'anxiété et d'une prescription de médicaments supplémentaires. Un extrait sec de *Passiflora incarnata* L. a déjà démontré un intérêt dans le traitement des symptômes anxieux.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article montre qu'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. semblerait avoir sa place dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines.

What is already known about the topic?

- Management of benzodiazepine withdrawal is often accompanied by anxiety symptoms and prescription of additional drugs. A dry *Passiflora incarnata* L. extract has previously shown its beneficial effects in the treatment of anxiety symptoms.

What does this article bring up for us?

- Based on the results of this article, we believe that a dry *Passiflora incarnata* L. extract may play a role in the management of benzodiazepine withdrawal symptoms.

INTRODUCTION

Le bon déroulement du sevrage d'une benzodiazépine implique une diminution lente et progressive de sa dose (de 10 à 25% par semaine) et éventuellement son remplacement par une dose équivalente de benzodiazépine à durée d'action moyenne ou longue. L'anxiété et la détresse qui accompagnent le sevrage et l'éventuelle réapparition de la symptomatologie anxieuse présente avant l'instauration de la benzodiazépine (effet rebond) sont des facteurs pouvant amener à une rechute et à la reprise d'une benzodiazépine. Une approche psycho-éducative, psychothérapeutique ou des traitements adjuvants sont souvent instaurés pour gérer le tableau anxieux ou les troubles du sommeil. On peut, par exemple, observer dans certaines études un pourcentage de réussite du sevrage d'environ 70% chez des patients ayant reçu du valproate, de la trazodone ou encore de l'imipramine contre seulement 20 à 30% de réussite chez des patients ayant reçu un placebo. Les études sont cependant très hétérogènes et les résultats parfois contradictoires sur l'efficacité de ces traitements adjuvants sur le sevrage (1). Il n'est donc pas possible de tirer des conclusions sur la molécule la plus adaptée et la décision se fait souvent au cas par cas.

Ces dernières années, il a été montré qu'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. pouvait avoir un intérêt dans le traitement de première ligne des symptômes anxieux (2). Une étude a même démontré une efficacité similaire entre l'oxazépam et la passiflore sur la diminution du score d'anxiété chez des patients avec un trouble anxieux généralisé (3). D'autres études ont également

démonstré une efficacité des extraits de passiflore dans des situations d'anxiété plus aiguë comme avant une opération chirurgicale ou une extraction dentaire (3, 4).

Notre objectif dans cette étude est d'évaluer la prise en charge du sevrage des benzodiazépines avec un traitement à base d'extrait sec de passiflore et d'en mesurer l'effet sur le score d'anxiété ainsi que sur la sexualité comme indicateur de la qualité de vie. A notre connaissance aucune étude de ce genre n'a encore été publiée concernant le sevrage des benzodiazépines. Nous avons trouvé une étude ayant montré une efficacité de la passiflore en traitement adjuvant à la clonidine dans le sevrage des opiacés (5,6).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

DESIGN DE L'ÉTUDE ET COLLECTE DES INFORMATIONS

Les 91 patients inclus dans l'étude sont tous suffisamment stables et sans pathologie mentale décompensée. Ils sont tous suivis en consultation de médecine psychosomatique au CHU UCL NAMUR (site Godinne) entre le 30 mars 2015 et le 25 mai 2018 depuis au moins trois mois. Ils reçoivent 1 comprimé de 200 mg d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. (Sedistress® 200) deux fois par jour dès le début du protocole. L'entièreté de la dose de la benzodiazépine à sevrer est d'abord maintenue les deux premières semaines puis diminuée de manière progressive à raison de 25% de la dose initiale toutes les deux semaines.

Les patients sont vus à 3 moments différents : lors de l'entrée dans l'étude (visite 1), après environ un mois (visite 2) et ensuite, après environ deux mois (visite 3) de sevrage. Les informations collectées lors de la visite 1 (V1) sont : l'âge (années), le genre, le tabagisme (> 10 cigarettes par jour), l'alcoolisme (homme : > 3 verres par jour, femme : > 2 verres par jour), la fréquence des rapports sexuels (nombre/mois) ainsi que le nom, la dose (mg), la durée de prise (mois) et l'équivalent en « Diazépam 10 mg » (nombre) du médicament à sevrer et le nom, la dose (mg) et la durée de prise (mois) des autres médicaments. Lors de la visite 2 (V2) sont notés le nombre de semaines de sevrage et les éventuels changements de médication. De plus, lors de la visite 3 (V3), sont également complétées les informations sur la fréquence des rapports sexuels (nombre/mois), l'issue du sevrage (réussite, diminution, abandon, échec) et la continuation ou non du traitement par Sedistress® 200 avec la dose (nombre de comprimés par jour) et la raison. La satisfaction est également prise en compte (1 = Patient satisfait, 2 = Patient insatisfait, 3 = Pas besoin ou envie de continuer, 4 = Sevrage interrompu pour une raison extérieure, 5 = Protocole non respecté). Outre la collecte de ces informations et la surveillance d'éventuels signes de sevrage, aucune technique d'entretien spécifique n'est utilisée, ni avant, ni pendant l'étude.

Le score d'anxiété est évalué lors de V1 et V3 par l'échelle d'anxiété d'Hamilton correspondant à la somme des scores (0 = absent, 1 = léger, 2 = moyen, 3 = fort et 4 = maximal) de 14 items qui sont respectivement : humeur anxieuse, tension, peurs, insomnie, fonctions intellectuelles, humeur dépressive, symptômes somatiques généraux musculaires, symptômes somatiques généraux sensoriels, symptômes cardiovasculaires, symptômes respiratoires, symptômes gastro-intestinaux, symptômes génito-urinaires, symptômes du système nerveux autonome et les comportements durant l'entretien. Le score total varie donc de 0 à 56 points. Plus le score est élevé, plus le niveau d'anxiété est important. Un score < 17 représente une anxiété légère ; entre 18 et 24, une anxiété légère à modérée ; entre 25 et 30, une anxiété modérée à sévère et au-delà de 30, une anxiété très sévère.

MÉTHODES STATISTIQUES

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne et écart-type (SD) ou de médiane et écart interquartiles (IQR: P25-P75) pour les variables quantitatives et sous forme de tables de fréquences pour les variables catégorisées. La comparaison des moyennes d'une même variable quantitative avant et après sevrage a été réalisée par un test t de Student pour échantillons appariés. La comparaison des moyennes de deux groupes a été effectuée par un test t de Student pour échantillons indépendants ou par le test de Kruskal-Wallis. Pour comparer des proportions, on a eu recours au test du chi-carré ou au test exact de Fisher. Pour évaluer l'effet des caractéristiques des patients sur l'évolution du score d'Hamilton, on a eu recours à la méthode de régression linéaire simple ou multiple. Par contre, pour prédire le succès du traitement en fonction des caractéristiques des sujets, on a utilisé la méthode de régression logistique. L'association

entre chaque covariable et l'issue est quantifiée par l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95%. Les analyses statistiques ont été réalisées chaque fois sur le maximum de données disponibles. Les données manquantes n'ont pas été remplacées. Les résultats ont été considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5% ($p < 0.05$). Les calculs et graphiques ont été réalisés à l'aide des logiciels statistiques SAS version 9.4 et R version 3.5.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS LORS DE LA PREMIÈRE VISITE

Parmi les 91 patients de l'étude, 17 (18.7%) ont été éliminés de l'analyse en raison du non-respect du protocole ou de l'interruption du sevrage pour des raisons extérieures (un problème de santé majeur, un événement de vie trop anxiogène, ...). L'analyse statistique porte donc sur 74 patients. Le Tableau 1 reprend les caractéristiques des 74 patients de l'étude à la visite initiale. Le nombre moyen de rapports sexuels par mois était de 2.4 ± 3.7 (extrêmes : 0-16). Le score d'anxiété d'Hamilton valait en moyenne 25.2 ± 8.8 (extrêmes : 4-45). La liste des benzodiazépines à sevrer est reprise dans le Tableau 2. La durée de prise médiane de cette benzodiazépine était de 12 mois (IQR : 3 - 24 mois).

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS LORS DE LA DEUXIÈME VISITE

La deuxième visite a eu lieu en moyenne 4.9 ± 1.2 semaines (extrêmes : 2-11 semaines), c'est-à-dire un peu plus d'un mois après la visite 1. Le Tableau 3 reprend les modifications des médications entre la visite 1 et la visite 2.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS LORS DE LA DERNIÈRE VISITE

Les caractéristiques des patients à la dernière visite sont décrites au Tableau 4. Entre la visite 1 et la visite 3, il s'est écoulé en moyenne 9.8 ± 2.3 semaines (extrêmes : 5-24 semaines), soit une durée de 2 à 3 mois. La fréquence moyenne des rapports sexuels était de 3.9 ± 4.2 (extrêmes : 0-16) par mois et le score global d'anxiété d'Hamilton était en moyenne de 15.2 ± 9.3 (extrêmes : 2-38). Lors de la dernière visite, le sevrage fut considéré comme un succès pour 53 (71.6%) patients, 5 (6.8%) patients ont réussi à réduire leur dose, 1 (1.4%) patient a abandonné, et pour 15 (20.3%) patients, le sevrage fut considéré comme un échec. Le taux de succès (réussite ou réduction de dose) est donc de 78.4% (IC 95% : 69.0-87.8%) et il y a significativement plus de succès que d'échecs. Parmi les patients, 52 (70.3%) ont poursuivi leur traitement avec l'extrait sec de passiflore, 51 complètement et 1 uniquement pour dormir. La plupart (82.7%) prenaient 2 comprimés par jour. Parmi les 38 commentaires répertoriés (raisons ou remarques), 21 (55.3%) des patients étaient satisfaits, 6 (15.8%) insatisfaits, 5 (13.2%) ne ressentaient pas le besoin de continuer et 6 (15.8%) ont interrompu le sevrage pour des raisons extérieures.

TABLEAU 1. Caractéristiques initiales des 74 patients de l'étude

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)	Minimum- Maximum
Age (années)	74	44.1 ± 11.0	20 – 70
Sexe	74		
Femme		47 (63.5)	
Homme		27 (36.5)	
Tabagisme	74		
Non		37 (50.0)	
Oui		37 (50.0)	
Alcoolisme	74		
Non		64 (86.5)	
Oui		10 (13.5)	
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)	74	2.4 ± 3.7	0 – 16
Score global d'anxiété d'Hamilton (0-56)	74	25.2 ± 8.8	4 – 45
1. Humeur anxieuse (0-4)	74	2.9 ± 0.82	1 – 4
2. Tension (0-4)	74	2.5 ± 0.89	1 – 4
3. Peurs (0-4)	74	2.0 ± 1.08	0 – 4
4. Insomnie (0-4)	74	2.5 ± 1.23	0 – 4
5. Fonctions intellectuelles (0-4)	74	2.1 ± 1.20	0 – 4
6. Humeur dépressive (0-4)	74	2.0 ± 1.19	0 – 4
7. Symptômes somatiques musculaires (0-4)	74	1.9 ± 1.23	0 – 4
8. Symptômes somatiques sensoriels (0-4)	74	1.4 ± 1.22	0 – 4
9. Symptômes cardiovasculaires (0-4)	74	1.4 ± 1.07	0 – 4
10. Symptômes respiratoires (0-4)	74	1.5 ± 1.16	0 – 4
11. Symptômes gastro-intestinaux (0-4)	74	1.2 ± 1.22	0 – 4
12. Symptômes génito-urinaires (0-4)	74	0.8 ± 1.06	0 – 4
13. Symptômes du système nerveux autonome (0-4)	74	1.2 ± 1.12	0 – 4
14. Comportement lors de l'entretien (0-4)	74	1.5 ± 1.01	0 – 4
Nombre de médicaments au départ	74	3.0 ± 1.2	1 – 6

TABLEAU 2. Distribution des benzodiazépines à sevrer (N=74)

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)
Médicament à sevrer	74	
Cloxazolam		1 (1.4)
Bromazépam		2 (2.7)
Lorazépam		10 (13.5)
Lormétazépam		10 (13.6)
Oxazépam		1 (1.4)
Prazépam		7 (9.5)
Clorazépate		5 (6.8)
Diazépam		4 (5.5)
Alprazolam		15 (20.3)
Alprazolam retard		11 (14.9)
Zolpidem		6 (8.1)
Zopiclone		1 (1.4)
Nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg »	73	1.5 ± 3.4
Dose du médicament à sevrer (mg)	74	19.6 ± 77.6
Médiane (IQR)		2.0 (1.0-10.0)
Durée de prise du traitement (mois)	74	26.8 ± 52.9
Médiane (IQR)		12 (3-24)

TABEAU 3. Modifications de médicaments entre la visite 1 et la visite à un mois V2 (N=74)

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)	Minimum- Maximum	P-value
Délai depuis V1 (semaines)	71	4.9 ± 1.2	2-11	
Médiane (IQR)		5 (4-5)		
Benzodiazépine à sevrer	69			
Modification de la benzodiazépine à sevrer				
Pas de changement		3 (4.3)		
Diminution de dose	66	66 (95.7)	25.0-100	<0.0001
Diminution de la dose (%)		46.9 ± 16.3		
Médiane (IQR)		50 (33.3-50)		
Autres médicaments que la benzodiazépine à sevrer	141			
Nombre total des autres médicaments				
Pas de changement		125 (88.7)		
Diminution de dose	7	7 (5.0)	0-100	0.016
Diminution de la dose (%)		83.3 ± 28.9		
Médiane (IQR)		100 (50-100)		
Augmentation de dose / Nouveau médicament		9 (6.4)		

TABEAU 4. Caractéristiques des patients à la visite finale V3 (N=74)

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)	Minimum- Maximum	P-value
Durée de sevrage depuis V1 (semaines)	66	9.8 ± 2.3	5-24	
Médiane (IQR)		10.0 (9.0-10.0)		
Benzodiazépine à sevrer	64			
Modification de la benzodiazépine à sevrer				
Pas de changement		6 (9.4)		
Diminution de dose	56	56 (87.5)	33.3-100	<0.0001
Diminution de la dose (%)		92.2 ± 19.1		
Médiane (IQR)		100 (100-100)		
Augmentation de dose / Nouveau médicament		2 (3.1)		
Autres médicaments que la benzodiazépine à sevrer	140			
Nombre total des autres médicaments				
Pas de changement		123 (87.9)		
Diminution de dose	8	8 (5.7)	25-100	0.0078
Diminution de la dose (%)		61.5 ± 33.0		
Médiane (IQR)		50 (33.3-100)		
Augmentation de dose / Nouveau médicament		9 (6.4)		

TABEAU 4. Caractéristiques des patients à la visite finale V3 (N=74) (suite)

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)	Minimum- Maximum
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)	64	3.9 ± 4.2	0-16
Score global d'anxiété d'Hamilton (0-56)	69	15.2 ± 9.31	2 - 38
1. Humeur anxieuse (0-4)	69	1.8 ± 1.04	0 - 4
2. Tension (0-4)	69	1.5 ± 0.98	0 - 4
3. Peurs (0-4)	69	1.4 ± 1.16	0 - 4
4. Insomnie (0-4)	69	1.6 ± 1.17	0 - 4
5. Fonctions intellectuelles (0-4)	69	1.4 ± 1.20	0 - 4
6. Humeur dépressive (0-4)	69	1.2 ± 1.14	0 - 4
7. Symptômes somatiques musculaires (0-4)	69	1.3 ± 1.06	0 - 4
8. Symptômes somatiques sensoriels (0-4)	69	0.80 ± 1.01	0 - 4
9. Symptômes cardiovasculaires (0-4)	69	0.70 ± 0.93	0 - 4
10. Symptômes respiratoires (0-4)	69	0.90 ± 0.99	0 - 4
11. Symptômes gastro-intestinaux (0-4)	69	0.65 ± 0.92	0 - 4
12. Symptômes génito-urinaires (0-4)	69	0.55 ± 0.92	0 - 4
13. Symptômes du système nerveux autonome (0-4)	69	0.65 ± 0.95	0 - 4
14. Comportement lors de l'entretien (0-4)	69	0.78 ± 0.84	0 - 3
Conclusion	74		
Réussite		53 (71.6)	
Réussi à diminuer		5 (6.8)	
Abandon		1 (1.4)	
Echec		15 (20.3)	
Continuation du traitement	74		
Non		22 (29.7)	
Oui		51 (68.9)	
Oui pour dormir		1 (1.4)	
Dose de Sedistress® 200 (nombre/jour)	52		
0		3 (5.8)	
1		3 (5.8)	
1.5		2 (3.8)	
2		43 (82.7)	
4		1 (1.9)	
Satisfaction	38		
Patient satisfait		21 (55.3)	
Patient insatisfait		6 (15.8)	
Pas besoin ou envie de continuer		5 (13.2)	
Sevrage interrompu pour raison extérieure		6 (15.8)	

EVOLUTION DE LA FRÉQUENCE DES RAPPORTS SEXUELS ET DE L'ÉCHELLE D'HAMILTON ENTRE V1 ET V3 (N=69)

L'analyse évolutive porte sur les patients dont les données sont disponibles au début et à la fin de l'étude. Les autres sujets sont exclus. L'évolution de la fréquence des rapports sexuels, du score d'anxiété d'Hamilton et de ses items entre la visite 1 et la visite 3 est décrite dans le Tableau 5. La fréquence mensuelle des rapports sexuels a légèrement mais significativement augmenté durant l'étude, passant de 2.8 ± 3.8 à 3.9 ± 4.2 rapports par mois ($p=0.021$). On observe une diminution nette et hautement significative du score d'anxiété d'Hamilton, passant de 25.0 ± 9.0 à 15.2 ± 9.3 , soit une chute de 9.8 ± 8.9 soit - 40% ($p<0.0001$). Les évolutions des deux variables sont aussi illustrées graphiquement dans les Figures 1 et 2.

FACTEURS INFLUENÇANT LA CHUTE DU SCORE D'ANXIÉTÉ

Le score d'anxiété d'Hamilton ayant diminué significativement après sevrage, la question se pose de savoir si cette diminution est influencée par des caractéristiques liées au patient comme le sexe, l'âge, le tabagisme, l'alcoolisme, le nombre de médicaments pris antérieurement, la durée de prise du médicament à sevrer, le score d'anxiété initial et le nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg » du sevrage. Les résultats sont repris au Tableau 6 et portent sur les 68 patients dont toutes les données étaient présentes. Pour ces 68 sujets, le score d'Hamilton passe de 25.2 ± 9.0 à V1 à 15.3 ± 9.37 à V3 (diminution : 9.9 ± 8.91 ; $p<0.0001$). Pour chaque variable, on donne le coefficient de régression et son erreur type (SE) au niveau univarié (c'est-à-dire pour chaque variable prise

TABEAU 5. Evolution de la fréquence des rapports sexuels et de l'échelle d'Hamilton entre V1 et V3 (N=74)

Variable	N*	V1 Moyenne ± SD	V3 Moyenne ± SD	Différence Moyenne ± SD	P-value
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)	64	2.8 ± 3.8	3.9 ± 4.2	1.05 ± 3.33	0.021
Score global d'anxiété d'Hamilton (0-56)	69	25.0 ± 9.01	15.2 ± 9.31	9.80 ± 8.87	<0.0001
1. Humeur anxieuse (0-4)	69	2.90 ± 0.83	1.83 ± 1.04	1.07 ± 0.99	<0.0001
2. Tension (0-4)	69	2.54 ± 0.85	1.51 ± 0.98	1.03 ± 1.00	<0.0001
3. Peurs (0-4)	69	2.03 ± 1.06	1.43 ± 1.16	0.59 ± 1.19	<0.0001
4. Insomnie (0-4)	69	2.43 ± 1.21	1.55 ± 1.17	0.88 ± 1.06	<0.0001
5. Fonctions intellectuelles (0-4)	69	2.14 ± 1.22	1.41 ± 1.20	0.74 ± 1.02	<0.0001
6. Humeur dépressive (0-4)	69	2.00 ± 1.18	1.19 ± 1.14	0.81 ± 1.22	<0.0001
7. Symptômes somatiques musculaires (0-4)	69	1.97 ± 1.18	1.28 ± 1.06	0.70 ± 1.13	<0.0001
8. Symptômes somatiques sensoriels (0-4)	69	1.35 ± 1.21	0.80 ± 1.01	0.55 ± 0.96	<0.0001
9. Symptômes cardiovasculaires (0-4)	69	1.38 ± 1.06	0.70 ± 0.93	0.68 ± 0.88	<0.0001
10. Symptômes respiratoires (0-4)	69	1.57 ± 1.16	0.90 ± 0.99	0.67 ± 0.85	<0.0001
11. Symptômes gastro-intestinaux (0-4)	69	1.23 ± 1.21	0.65 ± 0.92	0.58 ± 1.06	<0.0001
12. Symptômes génito-urinaires (0-4)	69	0.80 ± 1.08	0.55 ± 0.92	0.25 ± 0.83	0.016
13. Symptômes du système nerveux autonome (0-4)	69	1.23 ± 1.14	0.65 ± 0.95	0.58 ± 1.02	<0.0001
14. Comportement lors de l'entretien (0-4)	69	1.45 ± 1.01	0.78 ± 0.84	0.67 ± 0.87	<0.0001

* Nombre de sujets pour lesquels les données sont disponibles aux deux temps V1 et V3

FIGURE 1. Evolution de la fréquence mensuelle des rapports sexuels entre V1 et V3 (N=64). Le graphique de droite donne la distribution des différences individuelles entre les deux visites

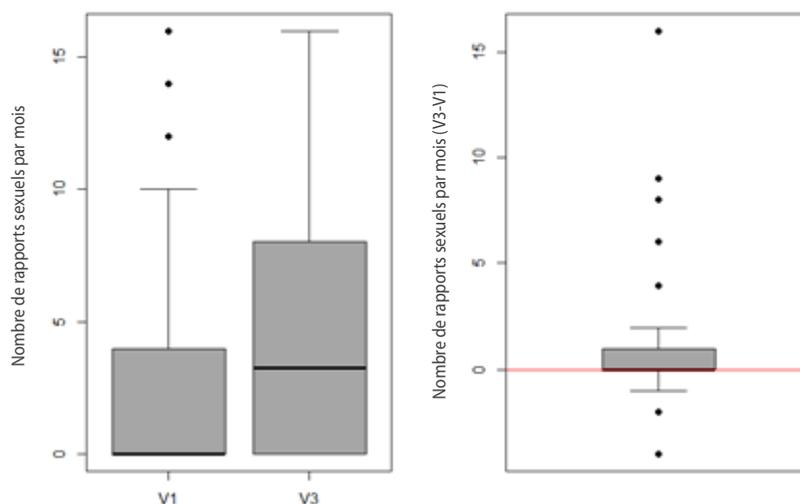


FIGURE 2. Evolution du score d'anxiété d'Hamilton entre V1 et V3 (N=69). Le graphique de droite donne la distribution des différences individuelles entre les deux visites

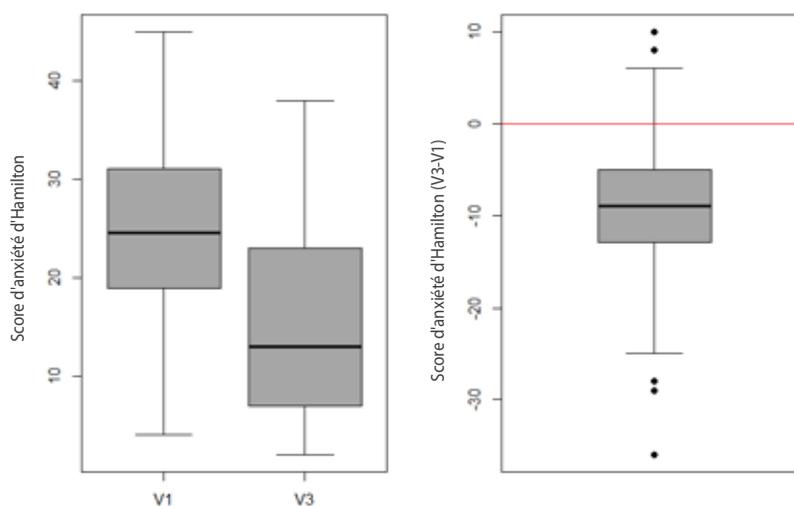


TABLEAU 6. Etude des variables influençant la diminution du score d'anxiété d'Hamilton suite au sevrage de benzodiazépines (N=68 sujets complets)

Variable	Modèle univarié		Modèle multivarié (R ² =0.32)	
	Coefficient ± SE	P-value	Coefficient ± SE	P-value
Age (années)	-0.02 (0.10)	0.84	0.05 (0.10)	0.60
Sexe masculin	-0.20 (2.28)	0.93	-0.29 (2.08)	0.89
Tabagisme	-1.60 (2.17)	0.46	-1.63 (2.01)	0.42
Alcoolisme	2.95 (3.19)	0.36	1.92 (2.95)	0.52
Score d'anxiété initial	0.45 (0.11)	0.0001	0.45 (0.11)	0.0001
Nombre de médicaments	-1.62 (0.88)	0.068	-1.40 (0.83)	0.10
Durée de prise de la benzodiazépine à sevrer (log)	-1.63 (0.76)	0.035	-1.33 (0.73)	0.073
Equivalents « Diazépam 10 mg »	-0.14 (0.31)	0.66	-0.22 (0.28)	0.44

séparément) et au niveau multivarié (c'est-à-dire pour les variables prises ensemble). Un coefficient positif accentue la diminution et un coefficient négatif l'atténue. Au niveau univarié on voit que les seules variables significativement associées à la diminution de l'anxiété sont le score d'anxiété initial et la durée de prise de la benzodiazépine à sevrer. Ces observations sont confirmées pour le score d'anxiété au niveau multivarié lorsqu'on combine toutes les variables. La durée de prise de la benzodiazépine à sevrer n'est plus significative mais il y a une tendance ($p=0.073$). Les coefficients de la régression multiple montrent que plus le score d'anxiété initial est élevé, plus prononcée est la diminution ($p=0.0001$) ; la corrélation entre le score d'anxiété initial et la chute du score après sevrage est égale à $r=0.45$. Par contre, une durée de prise de benzodiazépines longue tend à contrecarrer cette diminution ($p=0.073$) ; la corrélation entre les deux variables vaut $r=-0.26$; c'est donc un facteur de freinage. Les autres variables ne sont pas significativement liées à la chute du score d'anxiété, en particulier le nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg » à sevrer ($p=0.44$).

FACTEURS INFLUENÇANT L'AUGMENTATION DU NOMBRE DE RAPPORTS SEXUELS

La fréquence mensuelle des rapports sexuels ayant augmenté significativement après le sevrage, la question se pose de savoir si cette augmentation est influencée par des caractéristiques liées au patient comme le sexe, l'âge, le tabagisme, l'alcoolisme, le nombre de médicaments pris antérieurement, la durée de prise du médicament à sevrer, le score d'anxiété initial, la fréquence des rapports sexuels initiale et le nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg » du sevrage. Les résultats sont repris dans le Tableau 7 et portent sur les 63 patients dont toutes les données sont présentes. Pour ces 63 sujets, la fréquence des rapports sexuels passe de 2.7 ± 3.74 à la visite 1 à 3.8 ± 4.2 à la visite 3 (augmentation : 1.1 ± 3.3 soit + 41% ; $p=0.012$). Pour chaque variable, on donne le coefficient de régression et son erreur type (SE) au niveau univarié (c'est-à-dire chaque variable prise séparément) et au niveau multivarié (c'est-à-dire toutes variables prises ensemble). Un coefficient positif contribue à une augmentation du nombre de

TABLEAU 7. Etude des variables influençant l'augmentation de la fréquence des rapports sexuels suite au sevrage de la benzodiazépine (N=63 sujets complets)

Variable	Modèle univarié		Modèle multivarié (R ² =0.23)	
	Coefficient ± SE	P-value	Coefficient ± SE	P-value
Age (années)	0.014 (0.042)	0.75	0.013 (0.042)	0.76
Sexe masculin	0.62 (0.89)	0.49	1.08 (0.88)	0.22
Tabagisme	-1.08 (0.84)	0.20	-0.60 (0.86)	0.49
Alcoolisme	1.19 (1.15)	0.30	1.39 (1.15)	0.23
Score d'anxiété initial	0.002 (0.049)	0.96	-0.015 (0.047)	0.76
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)	-0.28 (0.11)	0.012	-0.33 (0.12)	0.0063
Nombre de médicaments	-0.50 (0.33)	0.14	-0.61 (0.35)	0.086
Durée de prise de la benzodiazépine à sevrer (log)	-0.30 (0.30)	0.33	-0.42 (0.32)	0.20
Equivalents « Diazépam 10 mg »	-0.041 (0.12)	0.72	-0.043 (0.12)	0.72

rapports sexuels et un coefficient négatif contribue à une diminution. Au niveau univarié, on voit que la seule variable significativement associée à l'augmentation de la fréquence des rapports sexuels est la fréquence initiale. Cette observation est confirmée au niveau multivarié lorsqu'on combine toutes les variables. Les coefficients de la régression multiple montrent que plus le nombre de rapports sexuels initial est élevé, moins l'augmentation est importante ($p=0.0063$) ; la corrélation entre le nombre de rapports sexuels initial et l'augmentation du score après sevrage est égale à $r=-0.31$. Les autres variables ne sont pas

significativement liées à l'augmentation de la fréquence des rapports sexuels excepté une tendance pour le nombre de médicaments au début du sevrage, plus celui-ci est élevé, moins l'augmentation est importante ($p=0.086$).

PRÉDICTION DE LA RÉUSSITE DU SEVRAGE

Pour rappel, le sevrage a été considéré comme une réussite chez 58 patients et comme un échec chez 16 d'entre eux. La comparaison des deux groupes est donnée dans le Tableau 8.

TABLEAU 8. Etude comparative des patients où le sevrage est considéré comme un échec (N=16) et des patients où le sevrage est considéré comme un succès (N=58)

Variable	Echec du sevrage (N=16)		Succès du sevrage (N=58)		P-value
	N	Moyenne ± SD Médiane (IQR)	N	Moyenne ± SD Médiane (IQR)	
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)					
V1	12	1.3 ± 2.5	52	3.2 ± 4.0	0.094
V3	12	1.4 ± 1.8	52	4.4 ± 4.4	0.019
Différence	12	0.17 ± 1.8	52	1.3 ± 3.6	0.44
P-value (différence)		0.99		0.020	
Score d'anxiété					
V1	13	23.5 ± 8.12	56	25.4 ± 9.24	0.52
V3	13	18.3 ± 9.76	56	14.5 ± 9.15	0.19
Différence	13	5.23 ± 7.12	56	10.9 ± 8.96	0.038
P-value (différence)		0.023		<0.0001	
Continuation du traitement	16		58		0.0001
Non		11 (68.8)		11 (19.0)	
Oui		5 (31.2)		47 (81.0)	

On voit que la fréquence mensuelle des rapports sexuels est identique entre les deux groupes à la visite 1 mais qu'elle est plus élevée à la visite 3 en cas de succès qu'en cas d'échec ($p=0.019$). Il n'y a pas réellement d'évolution au cours du temps en cas d'échec mais on observe une augmentation significative en cas de succès (augmentation de 1.3 ± 3.6 ; $p=0.020$). Au niveau du score global d'anxiété d'Hamilton, on note une diminution statistiquement

significative au cours du temps à la fois en cas d'échec (5.2 ± 7.1 ; $p=0.023$) et en cas de réussite du sevrage (10.9 ± 9.0 ; $p<0.0001$). Toutefois, la chute est plus importante dans les cas de réussite du sevrage ($p=0.038$). Les évolutions de la fréquence des rapports sexuels et du score d'anxiété dans les groupes succès et échec sont illustrées graphiquement aux Figures 3 et 4.

FIGURE 3. Distribution de la fréquence des rapports sexuels mensuels entre V1 et V3 en fonction de l'échec ou de la réussite du sevrage (E=Echec, N=12) ou réussite (R=Réussite, N=52)

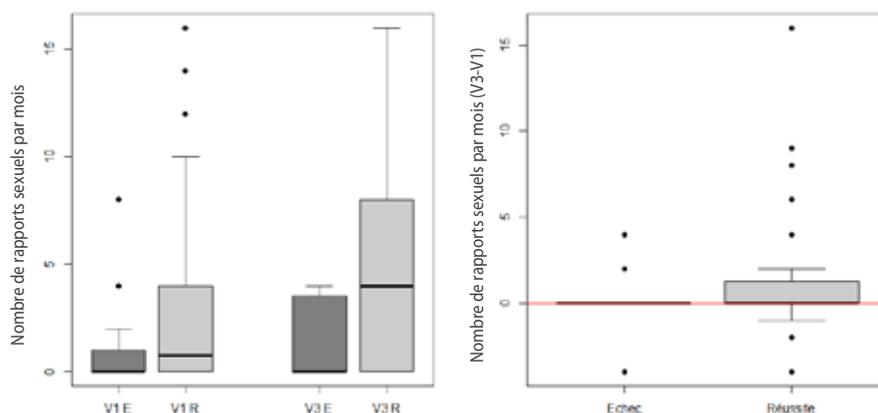
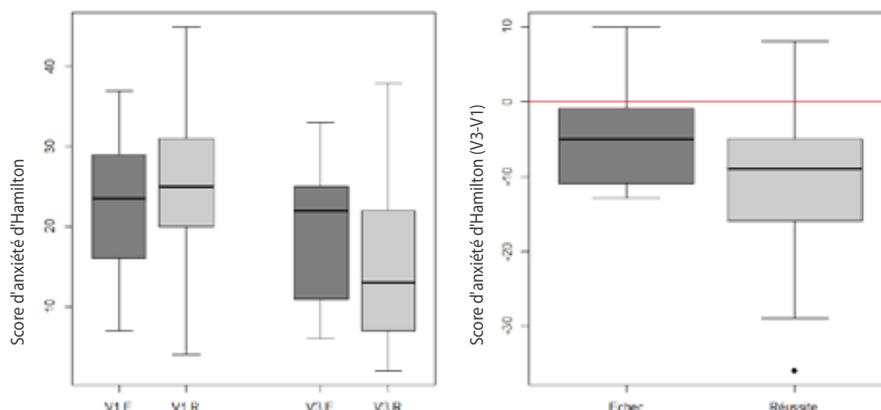


FIGURE 4. Distribution du score d'anxiété d'Hamilton entre V1 et V3 en fonction de l'échec ou de la réussite du sevrage (E=Echec, N=12) ou réussite (R=Réussite, N=52)



On notera aussi que la proportion de patients qui poursuivent leur traitement est significativement plus élevée dans le groupe « réussite » que dans le groupe « échec » (81.0% vs. 31.2%; $p=0.0001$). On peut donc essayer de prédire le succès du sevrage à partir des caractéristiques des patients (sexe, âge, tabagisme, alcoolisme, nombre de médicaments pris antérieurement, durée de prise du

médicament à sevrer, score d'anxiété initial et nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg » du sevrage). Les données sont complètes pour 73 patients. Les résultats sont repris dans le Tableau 9. Au niveau univarié, aucune variable n'est significativement associée à la réussite du sevrage. Ces observations sont confirmées au niveau multivarié lorsqu'on combine toutes les variables.

TABLEAU 9. Etude des variables influençant l'issue (échec/réussite) du sevrage de la benzodiazépine (N =73)*

Variable	Modèle univarié			Modèle multivarié	
	Echec (N=16)	Réussite (N=57)	P-value	OR (IC95%)	P-value
Age (années)	42.8 ± 9.73	44.5 ± 11.5	0.57	0.014 (0.028)	0.61
Sexe masculin	5 (19.2)	21 (80.8)	0.68	0.16 (0.63)	0.80
Tabagisme	10 (27.0)	27 (73.0)	0.29	-0.34 (0.64)	0.59
Alcoolisme	2 (20.0)	8 (80.0)	0.87	0.057 (0.91)	0.95
Score d'anxiété initial	23.3 ± 8.37	25.5 ± 9.10	0.37	0.041 (0.035)	0.25
Nombre de médicaments	3.00 ± 1.03	2.96 ± 1.25	0.92	-0.015 (0.27)	0.95
Durée de prise de la benzodiazépine à sevrer (log)	2.33 ± 1.73	2.30 ± 1.29	0.93	-0.098 (0.24)	0.68
Equivalents « Diazépam 10 mg »	3.06 ± 7.23	1.09 ± 0.54	0.33	-0.42 (0.47)	0.37

* Résultats présentés sous forme de moyenne ± SD ou nombre (%); OR odds ratio; IC 95% Intervalle de confiance à 95%

DISCUSSION

Cette étude interventionnelle prospective a finalement porté sur 74 des 91 patients suivis dans le service de médecine psychosomatique du CHU UCL Namur site Mont-Godinne. Ceux-ci ont reçu un extrait sec de *Passiflora Incarnata* L. afin de réaliser le sevrage d'une benzodiazépine. Les patients étaient âgés en moyenne de 44 ± 11 ans et étaient pour deux tiers (63.5%) des femmes. Les principaux médicaments à sevrer étaient l'alprazolam (normal et retard), le prazépam, le lormétazépam et le lorazépam. Ces patients prenaient en moyenne 3.0 ± 1.2 médicaments par jour et la durée médiane de prise du médicament à sevrer était approximativement d'un an. Le nombre moyen d'équivalents « Diazépam 10 mg » administrés par patient était de 1.5 ± 3.4.

Nous avons considéré comme un succès tant l'arrêt total que la diminution de la dose lors de la visite 3. Le sevrage est donc réussi pour la majorité des patients (78.4%). Les 17 patients exclus de l'analyse statistique n'ont pas été considérés comme des échecs étant donné les raisons extérieures à l'origine de l'interruption (maladies somatiques, événements de vie anxigènes, ...) ou le non-respect du protocole (pas de prise de la passiflore, arrêt trop brutal de la benzodiazépine, ...). Par contre, l'analyse évolutive du score d'anxiété d'Hamilton et du nombre de rapports sexuels tient compte des échecs pour lesquels nous avons les données.

Outre l'efficacité sur le sevrage, cette étude a pu démontrer une amélioration significative du score d'anxiété d'Hamilton qui passe de 25.0 ± 9.0 à 15.2 ± 9.3 , soit une chute de 9.8 ± 8.9 , c'est à dire - 40 % ($p < 0.0001$). Si on compare les patients en termes de succès ou d'échec du sevrage, on constate que l'amélioration du score d'anxiété est significative aussi bien en cas d'échec que de succès mais est significativement plus importante dans le groupe succès (10.9 ± 9.0 vs. 5.2 ± 7.1 ; $p = 0.038$).

On observe également une augmentation significative de la fréquence des rapports sexuels qui passe de 2.7 ± 3.7 à 3.8 ± 4.2 , soit une augmentation de 1.1 ± 3.3 c'est à dire + 41% ($p = 0.012$). Le nombre de rapports sexuels mensuels a évolué dans le groupe succès ($p = 0.020$) mais pas dans le groupe échec.

LIMITES DE L'ÉTUDE

La principale limitation de cette étude est l'absence de groupe contrôle. La comparaison avec d'autres études est compliquée étant donné l'hétérogénéité des protocoles. Nous avons cependant été interpellés par notre résultat concernant la réussite du sevrage dans 78.4% des cas. Alors que dans la littérature récente (1), le taux de réussite lors de l'utilisation de diverses molécules telles que la trazodone, le valproate ou l'imipramine dans le sevrage d'une benzodiazépine est d'environ 70% et de seulement 20 à 30% chez ceux ayant reçu un placebo. Comme il a été décrit dans la partie méthodologique, aucune intervention spécifique de prise en charge du sevrage n'a été effectuée. Nous émettons donc l'hypothèse que l'effet anxiolytique de la passiflore et sa bonne tolérance (70.3% des patients ont poursuivi la passiflore) ont joué un rôle

important dans le sevrage. Cette hypothèse sera à vérifier à l'avenir par l'inclusion d'un groupe contrôle. Une autre limitation de l'étude est l'absence d'information concernant l'indication initiale des benzodiazépines. Celles-ci étaient prises de longue date et prescrites par un autre médecin. Les deux indications principales des benzodiazépines, à savoir l'anxiété et les troubles du sommeil coexistent dans la plupart des pathologies psychiatriques et la prise de la benzodiazépine masque la plupart du temps le diagnostic initial. Il était donc impossible d'avoir une information objective sur ce diagnostic à posteriori. Il serait intéressant pour ce faire d'établir un screening diagnostique (questionnaire, ...) avant la prise de la benzodiazépine.

CONCLUSIONS

Nous avons observé que 78.4% des patients ayant reçu une médication composée d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. avaient réussi à se sevrer ou réduire une benzodiazépine qu'ils prenaient de longue date. Le sevrage s'est également accompagné par une diminution significative de l'anxiété (- 40%) et d'une augmentation significative du nombre de rapports sexuels (+ 41%).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lors du sevrage d'une benzodiazépine prise de longue durée une médication supplémentaire pour la prise en charge de la symptomatologie anxieuse est souvent nécessaire. Une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L., de par sa sécurité d'emploi et son effet déjà démontré sur l'anxiété, semblerait avoir sa place dans cette indication.

RÉFÉRENCES

1. Welsh JW, Tretyak V, McHugh RK, Weiss RD, Bogunovic O. Adjunctive pharmacologic approaches for benzodiazepine tapers. *Drug and alcohol dependence*. 2018 ; 189 : 96-107.
2. Anseau M, Seidel L, Crosset A, Dierckxsens Y, Albert A. A dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice. *Acta Psy Belg*. 2012 ; 112(3) : 5-12.
3. Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo, FC. Effects of *Passiflora Incarnata* and Midazolam for Control of Anxiety in Patients Undergoing Dental Extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 ; 22(1) : 95-101.
4. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008 ; 106(6) : 1728-32.
5. Akhondzadeh S, Naghavi H, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(5): 363-7.
6. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini S, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2001 vol ; 26(5) : 369-73.

Conflit d'intérêts

Cette étude a été réalisée en collaboration avec les laboratoires Tilman.

AFFILIATIONS

1. Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique
2. MD, PhD Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique
3. MD, PhD. Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique.
4. MD, MSc. Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique.
5. Tilman S.A., Baillonville. Belgium
6. Tilman S.A., Baillonville. Belgium
7. Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique.

CORRESPONDANCE

Dr. THOMAS DUBOIS

Université catholique de Louvain
CHU UCL Namur-Site Godinne
Service de médecine psychosomatique
Avenue G. Thérassé 1
B-5530 Yvoir - Belgique
thomas.g.dubois@uclouvain.be

La bithérapie antirétrovirale comme traitement initial pour les personnes vivant avec le VIH-1 ?

Emilie Dupont ^{1,2}, Jean Cyr Yombi ²

Dual antiretroviral therapy as initial treatment for people living with HIV-1?

Combined antiretroviral therapy (cART) has significantly improved the prognosis and life expectancy of people living with human immunodeficiency virus (PLWHIV). Current international guidelines recommend a triple therapy that conventionally combines two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a third agent that is either a ritonavir- or cobicistat-boosted protease inhibitor (PI), either a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a boosted or unboosted integrase inhibitor (INI). Due to the toxicity of NRTIs, alternative non-NRTI-based therapeutic regimens have been proposed. They initially had limited success compared to the standard triple therapy due to low efficacy, particularly in patients with high viral load and low CD4 cell counts. A new strategy combining lamivudine (3TC) with boosted PI or INI has yielded promising results, suggesting that modern dual therapies will become a reliable first-line treatment option for PLWHIV. Recently, the European AIDS Clinical Society guidelines have recommended dual therapy as the preferred regimen in treatment-naïve patients in certain circumstances.

KEY WORDS

Dual antiretroviral therapy, people living with HIV (PLHIV), first-line therapy

L'utilisation des thérapies antirétrovirales combinées (TARc) a considérablement amélioré le pronostic et l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Les directives internationales ont ces dernières années en matière de traitement recommander une trithérapie qui consiste par convention à associer à deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), un troisième agent qui est soit un inhibiteur de protéase (IP) boosté par du ritonavir (r) ou du cobicistat (c), soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit un inhibiteur de l'intégrase (INI) boosté ou non boosté. Cependant, en raison de la toxicité des INTIs, des schémas thérapeutiques alternatifs les excluant ont longtemps connu un succès mitigé en raison d'une faible efficacité (en particulier chez les patients avec une charge virale élevée et un faible taux de lymphocytes T CD4) par rapport à la trithérapie standard. Une nouvelle stratégie associant la lamivudine (3TC) à un IP boosté ou à un INI a donné des résultats prometteurs et indique que les bithérapies modernes sont une option thérapeutique fiable pour le traitement initial des PVVIH, conduisant récemment l'*European AIDS Clinic Society* (EACS) à les recommander comme première ligne de traitement chez le patient naïf sous certaines conditions.

Que savons-nous à ce propos ?

- Le traitement standard initial actuellement recommandé pour les PVVIH reste la trithérapie anti-rétrovirale. Néanmoins, grâce à l'efficacité des nouvelles molécules et à leur moindre toxicité, des bithérapies antirétrovirales modernes sont devenues actuellement une option thérapeutique fiable et peuvent être envisagées sous certaines circonstances, permettant de diminuer l'exposition chronique aux antirétroviraux, en restant tout aussi efficace.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article permet de faire l'état des lieux sur les données actuellement disponibles pour l'utilisation de la bithérapie antirétrovirale comme traitement initial chez les PVVIH. Cet article se base essentiellement sur celui déjà publié par nos soins dans le journal *AIDS Review* en 2019 et actualise les données parues dans la littérature depuis lors.

What is already known about the topic?

- Triple antiretroviral therapy is still recommended as the standard initial treatment strategy for PLWHIV. Nevertheless, due to the efficacy and lower toxicity of new molecules, modern dual antiretroviral therapies have become a reliable therapeutic option, with a similar efficacy, and may be considered in certain circumstances to reduce chronic exposure to antiretrovirals.

What does this article bring up for us?

- This article provides an overview of currently available data supporting the use of dual antiretroviral therapy as initial treatment for PLWHIV.
- This article summarizes the main points of our publication, which was published this year in *AIDS Reviews*, and provides an update of the data published in the literature since then.

INTRODUCTION

L'utilisation des thérapies antirétrovirales combinées (TARc) comme traitement pour les personnes vivant avec une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (PVVIH) a considérablement réduit leur morbidité et leur mortalité (1). Jusqu'à présent, la trithérapie (TT) a toujours été considérée comme le gold standard du traitement initial du VIH chez les patients, et elle est recommandée dans les principales directives internationales (2-6). L'espérance de vie des PVVIH a augmenté et se rapproche de celle de la population générale (7). Avec une espérance de vie plus longue qu'auparavant, les PVVIH courent un risque accru de développer des complications ou des comorbidités non liées au Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), telles que des maladies cardiovasculaires, rénales, osseuses et des cancers (8-10). Pour atténuer les effets néfastes de ces comorbidités, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire afin de lutter efficacement contre leurs facteurs de risques et de diminuer l'exposition aux antirétroviraux (8-10). Les innovations en matière de traitement antirétroviral (nouvelles classes de médicaments, agents à action prolongée), les nouvelles modalités d'administration (injectables, nanoparticules, implants) et les nouveaux paradigmes, tels que l'immunothérapie ou la bithérapie (BT), doivent être exploités pour améliorer la qualité de vie des PVVIH (8-11). Les directives actuelles en matière de traitement recommandent pour la plupart une TT basée sur la combinaison par convention de deux inhibiteurs nucléosidiques/ nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs) à un troisième agent qui peut être soit un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir ou le cobicistat (IP/r ou c), soit un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit un inhibiteur d'intégrase (INI) boosté ou non boosté (2-6). Les toxicités associées à l'utilisation à long terme des INTIs ont conduit à évaluer d'autres stratégies comme la monothérapie ou la BT qui n'incluent pas d'INTI (12-15). Un risque plus élevé d'échec thérapeutique ou une plus grande toxicité ont été observés dans les premières études par rapport aux schémas thérapeutiques standard, en particulier chez les patients présentant un faible taux de lymphocytes T CD4 (CD4) et une charge virale (CV) élevée (12-15). Une nouvelle stratégie utilisant la lamivudine (3TC) associée soit à IP/r ou un INI a montré une efficacité similaire associée à une moindre toxicité (16-23). Dans la plupart des directives

actuelles, en attendant leur actualisation, les BT ne sont pas recommandées comme traitement préférentiel (2-5). Seules les recommandations 2019 de l'*European AIDS Clinic Society* (EACS) ont déjà intégré la bithérapie à base de DTG et de 3TC comme traitement de première intention mais uniquement chez les patients dont l'antigène S du virus de l'hépatite B (AgHBs) est négatif, avec une CV < 500.000 copies/mL et des CD4 > 200/mm³ (6) pour des raisons qui sont décrites ci-dessous. -Cet article se base essentiellement sur celui déjà publié par nos soins dans le *Journal AIDS Review* en 2019 (24) et actualise les données parues dans la littérature depuis lors.

LES ÉTUDES MODERNES À SUCCÈS UTILISANT LES BITHÉRAPIES

Jusqu'à présent, les BT à succès comme traitement initial des PVVIH utilisent du 3TC associé à un IP boosté (LPV/r ou darunavir (DRV/r)) (16-18) ou à une seconde génération d'INI comme le dolutégravir (DTG) (19-23).

3TC PLUS IP BOOSTÉ

3TC a été combiné avec LPV/r ou DRV/r (16-18). L'étude **GARDEL (N=426)** (16,17) a comparé 3TC + LPV/r à la trithérapie standard à base de LPV/r chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral (TAR) avec une CV $\geq 1\ 000$ copies/mL, et a démontré la non-infériorité de la bithérapie à la 48^{ème} semaine (S48) et à la 96^{ème} semaine (S96) y compris pour les patients ayant une charge virale >100.000 copies/mL et des CD4 < 200/mm³ (16,17) (Tableau 1). L'étude **ANDES (N=145)** (18) a comparé 3TC+DRV/r et 3TC/TDF + DRV/r comme traitement initial des PVVIH. Les résultats à S48 ont montré une non-infériorité de la bithérapie par rapport à la trithérapie y compris chez des patients avec CV > 100.000 copies/mL (18).

3TC PLUS INI

Deux études pilotes menées auprès de patients infectés par le VIH-1 naïfs de TAR, **PADDLE** (3TC + DTG, CV < 100.000 copies/mL, N=20 patients) (20,21) et **ACTG 5353** (3TC+DTG, CV < 500 000 copies/mL, N=120) (22) ont montré une efficacité de l'association 3TC +DTG (CV < 50 copies/mL à S48 à 90% et 85 % respectivement), même chez des patients avec des CV élevées. Ces deux

TABEAU 1. Principales études sur les bithérapies modernes

Études et durée	Type	Bithérapie vs. trithérapie	Réponse virologique	Gain de CD4(/mm ³)	Résultats
GARDEL (16) 48W	-phase III -multicentrique -randomisé (1:1) -contrôlé -ouverte -non-infériorité -n=426	BT: LPV/r (400/100mg 2X/J) + 3TC (150mg 2x/J) vs TT: LPV/r (400/100mg 2x/J) based regimen + 3TC ou FTC + 1 INTII	CV <50 copies/mL après 48 semaines BT : 88,3% vs TT : 83,7% (p=0,171) Si CV prétraitement ≥ 100.000 copies/mL: BT: 87,2% vs TT: 77,9% (p=0,145)	Wsemaine 48: BT: 227 vs TT: 217	Non-inferieur a 48 semaines quel que soit la CV prétraitement
ANDES (18) 48W	-Phase IV -Multicentrique -Randomisé 1:1 -Ouvverte -n=145	BT: DRV/r (800/100mg 1X/J + 3TC (300mg 1x/j) (n=75) vs TT: DRV/r (800/100mg 1x/J) + 3TC/TDF (300/300mg 1x/j) (n=70)	CV <50copies/mL après 48 sem : BT: 93% vs TT 94% [95% CI: -1.0% (-7.5; 5.6%)] Si CV prétraitement > 100.000 copies/ml: DT 91% vs TT 92%	Sem 48: BT: 246 vs TT: 200 (p=0,20)	Non-inferiorité même chez des patients avec CV ≥100,000 copies/mL
GEMINI 1 et 2 (19) 48W	-phase IV -multicentrique -Randomisé -double aveugle -n=1433	BT: DTG (50mg 1xJ) +3TC (300mg 1x/J) (n=719) vs TT: DTG (50mg 1x/J) + TDF (300mg)/FTC (200mg) (n=722)	Cv <50 copies/mL après 48sem): BT 91% vs TT 94% -Si CV prétraitement > 100.000 copies/mL: BT 92% vs TT 90% -Si CD4 prétraitement ≤ 200 cells/mm ³ : BT 79% vs TT 93%	NA/NA	Non-infériorité Cependant résultats moins bons si CD4 prétraitement < 200 cells/mm ³
GEMINI 1et 2 (23)	-phase IV -multicentrique -Randomisé -double aveugle -n=1433	BT: DTG (50mg 1xJ) +3TC (300mg 1x/J) (n=719) vs TT: DTG (50mg 1x/J) + TDF (300mg)/FTC (200mg) (n=722)	CV< 50 copies/mL après 96 sem : BT 86% vs 90 TT Si CV prétraitement > 100000 copies/mL : BT 81% vs TT 88% -si CD4 < 200/mm ³ BT 68% vs TT 87%	NA/NA	Non-infériorité Cependant résultats moins bons si CD4 prétraitement < 200 cells/mm ³

études ont justifié la réalisation de deux essais de phase III, GEMINI-1 et GEMINI-2 (19,23), qui comparent DTG / 3TC (groupe BT) à DTG plus TDF / Emtricitabine (FTC) (groupe TT) comme traitement initial des PVVIH.

GEMINI 1 et 2 (Tableau 1) sont des études internationales identiques (19), de grande envergure puisque chacune a randomisé un peu plus de 700 participants naïfs de TAR, répartis dans un groupe BT (DTG + 3TC, CV entre 1000 et 500.000 copies/mL, N=719) et dans un groupe TT (DTG + TDF / FTC, CV entre 1000 et 500.000 copies/mL, N=722). Les résultats à 48 puis à 96 semaines montraient une non-infériorité en terme d'efficacité (CV < 50 copies/mL) de la bithérapie (S48: BT: 91,5% VS TT: 93,3% ; S96 : BT : 86% VS TT 89,5%) y compris chez des patients avec une CV < 100000 copies/mL, avec une réserve concernant les patients avec des CD4 initiaux < 200/mm³ qui présentaient un taux de réponse (CV < 50 copies/mL) plus faible dans le

groupe bithérapie (79% à S48 et 68% à S96) par rapport au groupe trithérapie (93% à S48 et 87% à S96).

CHALLENGES

La bithérapie réduit-elle les événements indésirables ou les effets secondaires ?

Globalement, les effets indésirables ayant conduit à des arrêts de traitement étaient moins nombreux dans le bras BT que dans le bras TT dans les principales études (16-23). Les modifications des marqueurs sériques de remodelage osseux ou la densité minérale osseuse (DMO), la fonction rénale ou des marqueurs urinaires de dysfonction rénale étaient en faveur de la BT. Les troubles lipidiques ont été moins marqués dans le bras de la TT classique, probablement en raison de l'effet hypolipémiant du ténofovir.

Qu'en est-il de la résistance lors de l'échec du traitement ?

Dans l'étude GARDEL (16), la mutation M184V était présente lors de l'échec du traitement chez deux patients du groupe BT (tableau 2). Aucun des échantillons amplifiés à l'échec du traitement dans le groupe TT n'a montré de mutations de résistance. Les mutations associées aux IP n'ont été identifiées dans aucun des deux bras (16). Dans les études GEMINI 1 et 2, aucune émergence de mutations conférant une résistance aux INIs ou aux INTIs n'a été détectée (Tableau 2) (19,23). En résumé, chez les patients en échec au traitement par BT (3TC plus IP/r ou c ou INI), aucune résistance majeure n'a été détectée (16-23).

Patients porteurs préalablement d'une mutation M184V / I

La fréquence de la mutation M184V / I, chez les patients porteurs du VIH-1 a montré une grande variabilité entre les études. Récemment, Margot *et al.* ont montré une fréquence de 0,1% (25). Aucun des essais cliniques randomisés sur la BT (3TC avec IP/r ou INI) en traitement initial chez des PVVIH n'incluait des patients présentant la M184V / I ou une autre résistance (16-23). Des études antérieures avec des TT chez des patients naïfs ou expérimentés porteurs de mutations M184V/I avaient montré de bons résultats en terme de suppression de la répllication virale confirmant l'activité résiduelle du 3TC malgré la présence de cette mutation de résistance (25). Les études récentes sur les BT comme traitement de maintenance (3TC + DTG ou 3TC plus IP/r) ne montrent aucun impact de la mutation M184 V/I (26). En outre, une étude *in vitro* (27) a récemment montré que la présence de la mutation M184V ou K65R empêchait la sélection de la mutation de résistance au DTG. Ces données corroborent l'hypothèse selon laquelle la sélection de la mutation M184V par le 3TC entraîne une activité antivirale résiduelle pouvant être efficace pour contrôler la répllication virale en association avec d'autres agents antiviraux, même en cas de BT (27). En attendant des données probantes une prudence est recommandée chez les patients porteurs de cette mutation.

Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

À l'échelle mondiale, environ 10% des personnes infectées par le VIH sont également des porteurs chroniques du VHB (28) en raison de modes de transmission partagés. Malgré son efficacité élevée, l'utilisation du 3TC en tant

que monothérapie anti-VHB n'est pas recommandée chez les patients co-infectés par le VIH / VHB en raison du risque d'émergence de mutations de résistance pour le VHB. La barrière génétique au développement de la résistance au 3TC est faible. Lorsque les patients co-infectés par le VIH / VHB reçoivent le 3TC comme seul médicament actif contre le VHB, les taux de résistance au 3TC peuvent atteindre 40% après 2 ans et 90% après 4 ans chez ces patients (29). Dans les zones d'hyperendémicité du VHB, les BT utilisant le 3TC avec soit un IP ou un INI seront difficiles à mettre en œuvre, les inconvénients dépassant les bénéfices dans ces zones.

Coût

On connaît peu de choses concernant l'impact de la BT sur le coût global de la prise en charge des PVVIH naïfs de tout traitement. Gatell *et al.* (30) ont réalisé une analyse coût / efficacité des schémas thérapeutiques préférés en Espagne. Ils ont constaté que le coût annuel du traitement variait entre 5138 euros pour la BT et 12 059 euros pour une TT à base de TDF / FTC + RAL. La BT était le schéma thérapeutique le plus bénéfique en terme de coût dans tous les scénarios (30). Une autre étude (modèle mathématique) examinant l'impact économique sur les coûts de santé aux États-Unis a montré une économie potentielle sur cinq ans de 550 à 800 millions de dollars sur la base d'une adoption à 50% de la BT (3TC plus DTG) pour les nouveaux patients débutant un TAR (31).

Inflammation

Le TAR réduit considérablement l'activation immunitaire et l'inflammation systémique mais celle-ci ne revient pas au même niveau que celle retrouvée chez les patients similaires non infectés par le VIH, et ce même en cas d'initiation très précoce (32). À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée sur l'impact inflammatoire de la BT utilisée comme traitement initial chez des PVVIH. Orkin *et al.* ont évalué que, chez des patients déjà sous TAR, le passage d'un schéma thérapeutique antirétroviral comprenant 3 ou 4 médicaments à une BT (DTG plus RPV) ne modifiait en rien des biomarqueurs de l'inflammation (hCRP, IL6) ni l'activation immunitaire (33).

Transmission du VIH

La réduction de la transmission du VIH dans les couples sérodiscordants (34) est l'un des résultats les plus

TABLEAU 2. Mutations de résistances dans les principales études de bithérapies modernes

	GARDEL (16)	ANDES (16)	GEMINI 1 et 2 (19,23)
Bithérapie vs.	3TC +LPV/r vs 2NRTI + LPV/r	3TC + DRV/r vs TDF/FTC +DRV/r	3TC + DTG FTC/FTC + DTG
Résistances	48 sem: 2/0 96 sem: 4/3	0/0 at W 48	0/0 at W 48
Type de résistances	48 sem : 2 M184V/ none 96 sem : 4 M184V /3 M184V	Aucune résistance	Aucune résistance pour INTI, INNTI, INI

remarquables de la TT. La détection de l'ARN du VIH dans le tractus génital est corrélée à la transmission sexuelle et est mieux prédite par la CV plasmatique (35). Bien qu'il existe une relation presque linéaire entre le sang et l'ARN génital du VIH, l'expression épisodique de l'ARN du VIH se produit chez certaines personnes dont la virémie est supprimée, probablement en raison d'une compartimentation virale génitale avec une faible pénétration du médicament (36) ou d'une stimulation de la réplication du virus par des infections sexuellement transmissibles. Mkhize *et al.* ont montré que 5% des femmes recevant une TT efficace avaient un virus détectable au niveau génital (37). Cependant, rien n'indique qu'une telle excrétion entraîne de nouvelles infections dans le contexte d'une CV plasmatique indétectable. Gianella *et al.*, dans une étude pilote portant sur 51 PVVIH, ont montré qu'il n'y avait pas de différence de fréquence de détection virale dans le tractus génital lorsque la virémie était contrôlée entre ceux qui étaient sous TT standard et ceux qui étaient sous BT à base de DTG + 3TC en traitement initial ou d'entretien (38). Très probablement il n'y aura pas plus de transmission avec les BT si l'efficacité virologique est similaire à celle des TT.

Patientes en âge de procréer et grossesse

Les BT les plus prometteuses étant celles associant le 3TC aux INIs (19-23), il est important de connaître l'impact des INIs sur le pronostic des enfants de femmes exposées à de tels médicaments pendant la grossesse ou avant la conception, en particulier dans les pays à faibles ressources les plus touchés par le VIH où vit un grand nombre de femmes en âge de procréer. L'étude **TSEPAMO** au Botswana a examiné des femmes traitées par divers régimes d'ARV pendant la grossesse depuis 2014 (39). De manière inattendue, en juillet 2018, un taux plus élevé (0,67%) d'anomalies du tube neural (ATN) chez les nouveau-nés, nés de femmes sous DTG au moment de la conception (n = 4/596), a été observé par rapport aux femmes prenant de l'efavirenz (EFV) ou tout autre TAR ne contenant pas de DTG. Aucune différence statistiquement significative dans la prévalence des ATN n'a été observée entre les femmes qui ont commencé le DTG pendant la grossesse (c'est-à-dire après la conception) et les femmes qui ont initié des schémas thérapeutiques ne contenant pas de DTG pendant la grossesse. Les résultats complémentaires de TSEPAMO publiés récemment montrent une **prévalence** d'ATN légèrement plus élevée chez les femmes ayant pris du DTG en période péri-conceptionnelle, soit 3/1000, par rapport à la prévalence des femmes sous un schéma ne contenant pas de DTG, soit 1/1000 (40). Sur base de ces résultats, l'augmentation du risque de développement d'ATN associé à l'utilisation de Dolutegravir en période conceptionnelle reste bas (< 1%) conduisant l'OMS à recommander l'utilisation préférentielle du DTG comme traitement de première et de deuxième intention pour toutes les populations du Nord et du Sud, y compris les femmes enceintes et celles en âge de procréer, en l'attente de données complémentaires (41).

Tuberculose

Le traitement concomitant de la tuberculose et du VIH reste un défi car il se complique d'interactions médicamenteuses, de toxicités médicamenteuses cumulées et du syndrome de reconstitution immunitaire (42). Comme mentionné ci-dessus pour la grossesse, la BT utilisera les INIs: Une étude pharmacocinétique antérieure a montré que 50 mg de DTG deux fois par jour est sans danger chez les patients VIH co-infectés traités avec la rifampicine ou avec la rifabutine (43). **INSPIRING** (44) est une étude ouverte, de phase IIIb, non comparative et non randomisée, chez des adultes naïfs traités avec du DTG (50 mg deux fois par jour) et infectés par le VIH-1. Cette étude a montré de bons résultats en termes de suppression virale et de sécurité à 24 semaines (44).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Malgré les efforts déployés pour progresser vers une rémission ou même une éradication durable du VIH, le TAR tout au long de la vie reste pour le moment la seule option permettant aux patients de retrouver et de conserver une bonne santé. Jusqu'à présent, la TT reste le gold standard et avec ce traitement, l'espérance de vie des patients infectés par le VIH se rapproche de celle de la population générale. Cependant, les taux de morbidité et de mortalité restent élevés par rapport aux personnes séronégatives pour le VIH en raison d'immunodéficience, d'immunosénescence, d'inflammation, du vieillissement des patients et d'effets secondaires suite à l'exposition à long terme aux ARV, en particulier les INTIs (8-10). Les schémas thérapeutiques tendant à épargner les INTIs ont été étudiés depuis de longues années et ont montré un succès mitigé en raison d'une faible efficacité (en particulier chez les patients présentant une CV élevée et un faible taux de CD4) par rapport au traitement standard. Une nouvelle stratégie associant 3TC à un IP boosté (16-18) ou à un INI (19-23) a donné des résultats prometteurs (efficacité élevée, même chez les patients présentant une CV élevée comprise entre 100.000 et 500.000 copies/mL). Ces résultats montrent que les BT modernes – sont des options de traitement fiables pour les patients naïfs infectés par le VIH-1, comme en témoignent les recommandations 2019 de l'EACS [6]. Cependant, certains défis restent à relever. Par exemple, dans les études GEMINI 1-2, les patients dont le nombre de CD4 initial était inférieur à 200 cellules/mm³ présentaient un succès virologique plus faible (CV < 50 copies/mL à S48 et S96). Les raisons des non-réponses n'étaient pour la plupart pas liées à l'échec du traitement, ce qui implique une prudence dans l'interprétation des résultats dans cette population cruciale (19, 23). La faisabilité d'une BT avec le 3TC dans les pays à faibles ressources est toutefois limitée en raison du nombre élevé de co-infections par le VHB, insuffisamment couvertes par la monothérapie avec du 3TC. En outre, une BT nécessite une couverture antirétrovirale par deux agents dont la sensibilité a été confirmée par des tests de résistance génotypique de base. Cette technique est généralement indisponible ou non abordable dans le contexte mondial. Les BT les

plus prometteuses chez les patients naïfs comprennent le 3TC et les INIs. Actuellement, seul le DTG a été évalué dans les RCT (19,23). Des données supplémentaires sont nécessaires dans des populations spécifiques telles que les femmes enceintes et les patients atteints d'une tuberculose (interactions médicamenteuses).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La bithérapie antirétrovirale n'est pas encore recommandée comme traitement initial pour les personnes vivant avec

le VIH dans toutes les recommandations internationales en attente de données complémentaires, malgré des résultats prometteurs permettant déjà son utilisation dans des cas bien sélectionnés.

Seules les recommandations 2019 de EACS propose en première ligne l'association 3TC +DTG chez des patients naïfs avec une CV < 500.000 copies /mL, des CD4> 200/mm³ et un AgHBs négatif (6).

RÉFÉRENCES

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998 338:853-860.
2. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf. Updated May 30, 2018. Accessed September 7, 2018.
3. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach - second edition. [who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en](https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en). Published June 2016. Accessed September 7, 2018.
4. British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Accessed September 7, 2018.
5. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA.* 2018;320(4):379-96. doi: 10.1001/jama.2018.8431.
6. European AIDS Clinical Society Guidelines version 10.0, November 2019. http://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf
7. Prevention Gap Report. UnAids 2016. pp 4-6; 190-198. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf
8. De Francesco D, Verboeket SO, Underwood J, *et al.* Patterns of Co-occurring Comorbidities in People Living With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Oct 24;5(11):ofy 272. doi: 10.1093/ofid/ofy272. eCollection 2018 Nov
9. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *Lancet.* 2018 Aug 25;392(10148):685-697.
10. Pelchen-Matthews A, Ryom L, Borges AH *et al.*, for the EuroSIDA study Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort, *AIDS: October 23, 2018 - Volume 32 - Issue 16 - p 2405–2416.*

11. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, *et al.* Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16: 923-932.
12. Arribas J, Girard PM, Paton N, *et al.* Efficacy of PI monotherapy versus triple therapy for 1964 patients in 10 randomised trials. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19788. Published 2014 Nov 2. doi:10.7448/IAS.17.4.19788.
13. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, *et al.* A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials.*13: 119–130. 2012
14. Reynes J, Trinh R, Pulido F *et al.* Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 Feb;29(2):256-65.
15. Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A *et al.* Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment (MODERN). *AIDS.* 2016 May 15;30(8):1229-38.
16. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, *et al.* Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis.* 14: 572–580. 2014.
17. Cahn P. on behalf of the GARDEL Study Group (MJ Rolon presenting). Durability of Dual Therapy (DT) with Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) and Lamivudine (3TC) in Comparison to Standard Triple Drug Therapy (TT): 96-week Results of the GARDEL Study. 15th European AIDS Conference. Barcelona, October 21-24, 2015. Abstract PS10/4.
18. Figueroa MI, Sued OG, Gun AM, *et al.* DRV/R/3TC FDC for HIV-1 treatment naïve patients: week 48 results of the ANDES Study. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;* March 4–7, 2018; Boston, MA, USA. Abstract No. 489
19. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, *et al.* Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet.* 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32462-0.
20. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, *et al.* Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir Lamivudine) study. *J Int AIDS Soc.* 2017;20:21678.
21. Figueroa MI, Rolon MJ, Patterson P, Gun A, Cahn P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-infected, ARV naïve patients: 96 week results of the PADDLE trial. <http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/1984>
22. Nyaku AN, Zheng L, Gulick RM, *et al.* Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jan 18. doi: 10.1093/jac/dky564.
23. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J. *et al.* Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI studies. 10th IAS Conference on HIV Science; July 21-24, 2019; Mexico City. Slides WEAB0404LB.
24. Dupont E., Yombi JC. Is antiretroviral two-drug regimen the new standard for HIV 1 treatment in naïve patients. *AIDS Rev.* 2019;21(3):143-156.
25. Margot NA, Wong P, Kulkarni R, *et al.* Commonly transmitted HIV-1 drug resistance mutations in reverse-transcriptase and protease in antiretroviral treatment-naïve patients and response to regimens containing Tenofovir Disoproxil Fumarate or Tenofovir Alafenamide. *J Infect Dis.* 2017;215:920-7.
26. Gagliardini R, Ciccullo A, Borghetti A *et al.* Impact of previous M184V on virological outcome of switch to 3tc-based dual therapies. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2018), 4–7 March 2018, Boston. Poster abstract 498.
27. Oliveira M, Ibanescu RI, Pham HT, *et al.* The M184I/V and K65R nucleoside resistance mutations in HIV-1 prevent the emergence of resistance mutations against dolutegravir. *AIDS.* 2016; 30:2267–73.
28. Askari A, Hakimi H, Nasiri Ahmadabadi B, Hassanshahi G, Kazemi Arababadi M. Prevalence of hepatitis B co-infection among HIV positive patients: narrative review article. *Iranian J Publ Health.* 2014; 43.(6): 705-712.
29. Stewart B, Jobarteh ML, Sarge-Njie R, *et al.* Emergence of HBV resistance to lamivudine (3TC) in HIV/HBV co-infected patients in The Gambia, West Africa. *BMC Res Notes.* 2011 Dec 23; 4:561. doi: 10.1186/1756-0500-4-561.
30. Gatell J M, Arribas JR, Lazaro P, Blasco A J. Cost/efficacy analysis of preferred Spanish AIDS study group regimens and the dual therapy with LPV/r3TC for initial ART in HIV infected adults. *Journal of the International AIDS Society.* 2014; 17 (Suppl 3):19603.
31. Girouard MP, Sax PE, Parker RA, *et al.* The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 15; 62(6):784-91.
32. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017 Jun;14(3):93-100.
33. Orkin C, Llibre JM, Kahl L, *et al.* Renal, inflammatory and bone biomarkers after switching to DTG plus RPV 2-drug regimen: The Sword 1 and Sword 2 studies. 16th European AIDS Conference; October 25-27, 2017; Milan, Italy.
34. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* PARTNER study Group. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):171-81.
35. Morris SR, Zhao M, Smith DR, *et al.* Longitudinal viral dynamics in semen during early HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2016.
36. Taylor S, Davies S. Antiretroviral drug concentrations in the male and female genital tract: implications for the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5:335–343.

37. Mkhize NN, Gumbi PP, Liebenberg LJ, *et al.* Persistence of genital tract T cell responses in HIV-infected women on highly active antiretroviral therapy. *J Virol.* 2010 Oct;84(20):10765-72.
38. Gianella S, Marconi VC, Berzins B, *et al.* Genital HIV-1 Shedding with dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) dual therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018 Dec 15;79(5): e112-e114.
39. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, *et al.* Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health.* 2018 ;6(7) :804-810.
40. Zash R, Holmes L, Diseko M *et al.* Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med.* July 22, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoal1905230.
41. World Health Organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens, July 2019.
42. Bizune DJ, Kempker RR, Kagei M, *et al.* Treatment Complexities Among Patients with Tuberculosis in a High HIV Prevalence Cohort in the United States. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018 Sep 11. doi: 10.1089/AID.2018.0126.
43. Dooley K , Sayre P, Borland J, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Jan 1;62(1):21-7.
44. Dooley K , Kaplan R, Mwelase N, *et al.* Safety and efficacy of dolutegravir-based art in TB/HIV coinfecting adults at week 24. 25th CROI. Boston. 4–7 March 2018. Oral abstract 33.

AFFILIATIONS

1. Service des maladies infectieuses, CHU UCL Namur site Godinne, Centre de référence SIDA, UCL-NAMUR site Godinne, Université Catholique de Louvain, Avenue Docteur Gaston Therasse 1, 5530 Yvoir, Belgique
2. Service de médecine interne et maladies infectieuses, Centre de référence SIDA, Cliniques Universitaires saint Luc, Université Catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN CYR YOMBI

Université catholique de Louvain
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de médecine interne et maladies infectieuses
 Centre de référence SIDA
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles, Belgique
 jean.yombi@uclouvain.be

Maladie mentale : porte ouverte vers l'euthanasie ?

Marc Brusselmans

Mental disease: open door to euthanasia?

In 2002, Belgium adopted a law decriminalizing euthanasia in certain situations. One of this law's particularities is that it opens the physician's possibility to practice euthanasia following a patient's request, which can be based on a constant and unbearable psychic suffering, in the context of a serious accidental or pathological affection, even without a fatal outcome in the short-term. However, this law raises serious ethical issues in the field of mental health, both concerning the concept of diagnosis in psychiatry as well as the incurability of mental illness. This may result in dangerous interpretations. The psychiatric function itself appears to be rather destabilized and challenged by the application of this law. Excesses are possible, and an in-depth reflection is thus paramount concerning the need to better protect the rights of the most vulnerable, such as, among others, the mentally ill.

KEY WORDS

Euthanasia, psychic suffering, suicide, mental illness

En 2002, la Belgique s'est dotée d'une loi dépénalisant l'euthanasie dans certaines situations. Une des particularités de cette loi est qu'elle ouvre la possibilité à un médecin de pratiquer une euthanasie suite à la demande d'un patient, demande pouvant être basée sur une souffrance psychique constante et insupportable, dans le cadre d'une affection accidentelle ou pathologique grave, même sans issue fatale à brève échéance. Cependant cette loi pose dans le domaine de la santé mentale des questions éthiques sérieuses, tant sur le concept du diagnostic en psychiatrie que de l'incurabilité de la maladie mentale, et peut ouvrir à des interprétations dangereuses. La fonction psychiatrique même semble déstabilisée et remise en question par l'application de cette loi. Des dérives sont possibles, et il reste essentiel de réfléchir d'une manière approfondie sur la nécessité de mieux protéger les droits des plus démunis tels que, entre autres, les malades mentaux.

Que savons-nous à ce propos ?

- La loi du 28 mai 2002 dépénalise l'euthanasie en Belgique, dans certaines situations et sous certaines conditions. Elle donne la possibilité de pratiquer une euthanasie dans le cadre d'une affection accidentelle ou pathologique grave qui entraîne une souffrance physique **ou** psychique constante et insupportable.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article met en lumière les questions éthiques fondamentales que cette loi pose dans le domaine de la santé mentale, tant sur le concept du diagnostic en psychiatrie que de l'incurabilité de la maladie mentale. L'attention est attirée sur la possibilité de dérives importantes, et la nécessité de balises suffisantes pour garantir les droits des plus démunis tels que, entre autres, les malades mentaux.

What is already known about the topic?

- The law of 28 May 2002 decriminalizes euthanasia in Belgium, in certain situations and under certain conditions. It gives the possibility to practice an euthanasia in the context of a serious accidental or pathological affection, which causes a constant and unbearable physical **or** psychic suffering.

What does this article bring up for us?

- This article highlights the fundamental ethical questions that this law raises in the field of mental health, both on the concept of diagnosis in psychiatry and the incurability of mental illness. Attention is drawn to the possibility of major abuses, and the need for sufficient guidelines to guarantee the rights of the most vulnerable such as, among others, the mentally ill.

INTRODUCTION

Depuis 2002, la Belgique est l'un des trois pays d'Europe (avec les Pays-Bas en 2001 et le Luxembourg en 2009) où l'euthanasie est dépénalisée dans certaines situations et sous certaines conditions. Elle fait ainsi partie des six pays au monde la rendant possible avec la Colombie (2014), le Canada (2016), et l'Australie (Etat de Victoria, loi votée en 2017 et d'application depuis juin 2019).

Les États-Unis ont décriminalisé dans huit Etats le Suicide Médicalement Assisté (SMA), même si parallèlement l'*American College of Physicians*, regroupant le plus grand nombre de praticiens aux États-Unis, continue à affirmer clairement son opposition à toute forme de participation des médecins au SMA. Cependant, ces huit Etats interdisent strictement le SMA lorsqu'il y a présence ou suspicion d'un trouble mental.

La Suisse quant à elle a intégré dans son Code Pénal en 1941 l'Article 115 concernant l'incitation et l'assistance au suicide, et ne les sanctionne que dans le cas d'un « mobile égoïste ». L'euthanasie y reste cependant strictement interdite.

Il faut aussi préciser que parmi les rares pays au monde qui dépénalisent sous certaines conditions le recours à l'euthanasie, seuls les trois pays d'Europe, dont la Belgique, permettent l'euthanasie pour une raison de souffrance psychique insupportable et incurable sans nécessité de pronostic vital à court terme.

Cette possibilité ouvre des questions cruciales dans le champ psychiatrique autour de la notion de la souffrance constante et insupportable, de la notion d'affection pathologique grave et incurable (soit le diagnostic psychiatrique) et de la mise en place d'une fin de vie en l'absence d'un pronostic vital prévisible.

L'objectif de cette réflexion est de mettre en évidence les grandes lignes de ce qui pose problème dans cette loi au regard de la notion de la souffrance psychique qui relève de la maladie mentale, souffrance qui est par ailleurs l'objet de soin principal de la part des psychiatres. Ces questions font actuellement au sein de notre société l'objet de multiples débats qui reviennent constamment à l'avant-plan.

LA LOI BELGE DU 28 MAI 2002 DÉPÉNALISANT L'EUTHANASIE

Nous reprendrons ici les deux articles qui définissent le cadre général de cette loi (1) :

ARTICLE 2

Il y a lieu d'entendre par euthanasie l'acte, pratiqué par un tiers, qui met intentionnellement fin à la vie d'une personne à la demande de celle-ci.

ARTICLE 3§1^{er}

Le médecin qui pratique une euthanasie ne commet pas d'infraction s'il s'est assuré que :

- le patient est majeur ou mineur émancipé, capable et conscient au moment de sa demande ;

- la demande est formulée de manière volontaire, réfléchie et répétée, et qu'elle ne résulte pas d'une pression extérieure ;
- le patient se trouve dans une situation médicale sans issue et fait état d'une souffrance physique ou psychique constante et insupportable qui ne peut être apaisée et qui résulte d'une affection accidentelle ou pathologique grave et incurable.

La loi précise par ailleurs que le médecin qui reçoit la demande doit :

- arriver, avec le patient, à la conviction qu'il n'y a aucune autre solution raisonnable dans sa situation ;
- s'assurer de la persistance de la souffrance physique ou psychique du patient ;
- consulter un autre médecin, qui doit être indépendant ;
- dans les situations où le décès n'interviendra pas à brève échéance (cas des troubles psychiques), le médecin sollicité doit aussi consulter un second médecin, psychiatre ou spécialiste de la pathologie concernée.

Terminons le survol du texte de la loi par le rappel d'un point fondamental : la loi n'oblige en aucun cas le médecin à accéder à la demande du patient, le médecin pouvant en effet y opposer une clause de conscience. C'est une liberté du médecin qui fait face au droit du patient. En cas de refus, le médecin est cependant tenu de référer le patient et de transmettre son dossier à un autre médecin. Ainsi la loi de dépénalisation de l'euthanasie n'a pas prévu un droit général à obtenir une euthanasie, mais donne la possibilité sous certaines conditions de demander l'euthanasie. La loi de 2002 n'ouvre donc clairement pas à « un droit à l'euthanasie ».

DISCUSSION DES PROBLÉMATIQUES

Pour un nombre important d'auteurs, belges et internationaux, la question de l'euthanasie ou du SMA dans le cadre de troubles psychiques pose de nombreux écueils. Ces auteurs pointent avant tout le fait que la maladie mentale en elle-même peut induire la demande d'euthanasie du fait de sa symptomatologie (cas évident des dépressions sévères et mélancoliques).

Au Canada, sur base d'une revue de la littérature internationale, Sheehan *et al.* (2) développent les différents axes des débats liés à l'euthanasie et au SMA. Pour les défenseurs, la souffrance a toujours une même valeur qu'elle soit d'origine physique ou psychique. Pour les opposants, la souffrance intolérable, et en corollaire le désir de mourir manifesté dans une demande d'euthanasie, peut n'être *in fine* que le symptôme même de la maladie psychique. Il est souligné le fait que les symptômes cognitifs repérés dans les tableaux cliniques de dépression majeure incluent une « vision négative de soi, du monde, du futur, une perte d'espoir, une perte de croyance de possibilité d'amélioration, des sentiments de culpabilité et de perte d'estime de soi, avec le sentiment d'être une charge pour les autres ». Or ce sont ces mêmes éléments qui pourront - et devront - servir d'argumentation pour appuyer une demande d'euthanasie.

Le *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (RANZCP) soutient quant à lui que la souffrance psychique incurable est rare. Il précise aussi que pouvoir s'assurer qu'une personne souffrant de troubles psychiques a la capacité de discernement dans le cadre d'un SMA pose des difficultés majeures (3). Le RANZCP conclut en affirmant que selon lui la maladie psychiatrique ne devrait jamais être à la base d'un SMA.

Danuta Wasserman insistait lors du *European Congress of Psychiatry*, en avril 2019 à Varsovie, sur les recouvrements fréquents relevés dans la littérature internationale entre les tableaux de dépressions sévères et les demandes d'euthanasie ou de SMA, sur base des symptômes nodaux de la sphère dépressive (4).

D'autres auteurs font remarquer que l'on observe de nombreux points communs entre les demandes d'euthanasie ou de SMA et les conduites suicidaires : à chaque fois en effet « le désespoir, l'ambivalence, la recherche de la fin d'une souffrance et la présence d'un lien à l'autre comme nécessaire relation se retrouvent à l'avant-plan, ainsi qu'une temporalité marquée par la possible réversibilité du désir de mort » (5). De plus, de nombreux mécanismes psychiques de défense sont à l'œuvre dans de telles demandes de mort, mécanismes qui sont à entendre au niveau psychodynamique inconscient. Ces mécanismes peuvent inciter le patient à « vouloir décider de la valeur de sa vie, et de s'approprier sa mort en décidant la méthode, le lieu et l'instant » (5). Le rôle des soignants et intervenants sera alors de tenter, avec le patient, de saisir le sens inconscient de ces demandes, de les recontextualiser, de les revêtir de leur manteau d'humanité.

Une difficulté supplémentaire se présente aussi du côté des soignants, car des mécanismes inconscients existent aussi chez les soignants, qui peuvent ainsi se trouver en ces circonstances en conflit majeur avec les valeurs essentielles de leur profession.

La question de l'euthanasie pour souffrance dans le cadre d'une maladie mentale soulève une autre contradiction : dans nos sociétés occidentales, l'acceptation du suicide repose sur la notion d'un acte irrationnel engendré par la maladie mentale, ceci étant le seul compromis possible entre la notion de liberté individuelle et la sacralité de la vie (6). Ainsi pour l'OMS, le suicide est devenu un problème de santé publique par son inclusion dans le cadre de la maladie mentale. Et tous les gouvernements développent des budgets importants pour la prévention du suicide. Mais c'est cette même notion de maladie mentale qui est dorénavant nécessaire pour justifier une éventuelle demande d'euthanasie dans le cadre d'une souffrance insupportable d'origine purement psychique.

Quant au psychiatre, il est tenu d'une part de mettre tout en œuvre pour soulager la souffrance psychique et pour prévenir le suicide d'un patient - risquant sinon de s'exposer à une plainte pour non-assistance à personne en danger - et d'autre part il est attendu de lui qu'il puisse donner un avis concernant une demande d'euthanasie dans le cadre de ces mêmes souffrances psychiques susceptibles d'induire des idées suicidaires.

Un collectif de signataires belges du milieu médical, psychologique et philosophique pointe à ce sujet le risque d'impasse dans laquelle se trouverait acculé le clinicien : « jusqu'où vais-je continuer à m'investir en tant que clinicien avant de renoncer - puisque mon patient demande à mourir ? Cette question sape par avance le travail clinique, puisque seule la confiance implacable et inconditionnelle du thérapeute dans une possible amélioration de l'état du patient, quoi qu'il en soit, rend son travail possible (7) ».

Le problème épineux du diagnostic psychiatrique est couramment relevé, ainsi que la difficulté à prédire les pronostics en psychiatrie (6, 8) ; il est aussi mentionné que la classification internationale des troubles mentaux (DSM) ne permet pas de déterminer qu'une personne souffre d'une affection accidentelle ou pathologique grave et incurable (8). Des divergences importantes se présentent aussi quand il s'agit de définir précisément quelles seraient les thérapies indispensables et utiles. Quant à l'incurabilité dans le cadre de la maladie mentale et de sa souffrance, une majorité d'auteurs concordent en pointant qu'il n'est pas possible de l'affirmer (2, 3, 6, 8, 9).

Reprenons à ce propos les termes du psychiatre J.L. Feys : « Lorsque l'on suit les gens sur de longues périodes, on est très souvent surpris par l'évolution des patients. Il y a des personnes qui, pendant des années, sont suicidaires, n'ont plus aucun intérêt à la vie, pour lesquels on est vraiment plutôt pessimiste et qui, à un moment donné, connaissent une évolution positive sans que l'on comprenne toujours le pourquoi. Dans les moments les plus pénibles, il est en tout cas nécessaire que quelqu'un, proche ou soignant, garde du désir de vie pour ces personnes » (9).

Comme le fait remarquer A. Bazan (10), « Le risque terrible, c'est d'euthanasier alors que la situation peut se rétablir ».

UN DÉBAT CONTROVERSÉ

Une autre dimension fréquemment relevée dans la littérature est celle de la dimension sociétale de la souffrance psychique liée à la stigmatisation de la maladie mentale dans nos sociétés. Associée au trouble mental, la question de la solitude liée à la difficulté de conserver une place relationnelle et professionnelle dans la société est une des causes majeures de la souffrance insupportable invoquée. Dans une société de plus en plus compétitive et axée sur la rentabilité, la solitude et l'exclusion entraînent une culpabilité et le sentiment d'être un poids pour la société (11), ce qui aggrave le sentiment d'isolement et la souffrance psychique. Et l'exclusion et la souffrance ajoutées à la maladie mentale peuvent ainsi favoriser l'émergence d'une demande d'euthanasie.

Au vu de cette désolidarisation croissante, des auteurs (12) mettent à juste titre en cause l'organisation de la société et appellent à sa nécessaire restructuration fondamentale, car inductrice de la souffrance menant à une demande de fin de vie. Cependant, contradictoirement, ces auteurs reprennent la même dimension sociétale comme argument en faveur de l'euthanasie, car la société ne serait pas à même de supprimer et de prévenir activement ces inégalités dans un « délai raisonnable ». Accéder alors à une demande de

mourir par absence de délai raisonnable, serait-ce plus raisonnable ?

Dans le très dense avis n° 73 du 11/09/2017 du Comité Consultatif de Bioéthique Belgique (CCBB), concernant l'euthanasie dans le cadre de patients hors phase terminale, de souffrance psychique et d'affections psychiatriques, on est frappé par les nombreuses et radicales divergences entre les membres même de ce comité (13). En ce qui concerne le caractère inapaisable des souffrances, pour certains membres de cette commission, la législation laisse à tort une marge pour l'euthanasie en cas de souffrance psychique vu l'absence flagrante de consensus tant sur la démontrabilité du caractère incurable de la souffrance psychique que sur l'exigence que plus aucun traitement ne soit possible. Le refus d'un possible traitement par le patient est aussi évoqué : pour certains membres cela signifie de toute évidence que la condition légale de situation médicale sans issue n'est pas satisfaite, et que donc l'euthanasie ne peut être autorisée ; d'autres membres soutiennent le contraire : la nuance est de taille.

Un autre grand point de dissensus vise le diagnostic de polyopathie : pour certains membres, il y aurait là le risque d'un glissement éventuel vers l'usage croissant d'un diagnostic globalisé de polyopathie qui inclurait une série de maux et souffrances diverses (cas très fréquent à un âge avancé), y compris les souffrances psychiques, sans nécessité de pronostic vital à court terme. Ce glissement métonymique pourrait mener à une légitimation de plus en plus banalisée de la demande d'euthanasie¹. Enfin, il est relevé par des membres de la Commission le risque important de la médicalisation progressive des problèmes sociaux, avec l'euthanasie comme « solution » à cette dimension sociétale, comme décrit précédemment.

Dans un article au titre interpellant (14), F. Martens évoque les dérives potentiellement graves du cadre de la loi belge, pointe la banalisation inquiétante de pratiques dites de statut d'exception, et réattire notre attention sur le péril pour l'éthique de la solidarité, base de notre société. En ce sens, il est utile de rappeler qu'à de très nombreuses reprises ces dernières années, des débats extrêmement houleux surgissent dans les médias, belges et internationaux, au sujet du cadre limite de la loi belge dans le contexte de l'euthanasie pour seule souffrance psychique, celle-ci pouvant ouvrir la voie large à l'interprétation².

Pour conclure, dans un livre passionnant - et effrayant -, le philosophe J.F. Braunstein nous met en garde vis-à-vis de la perte de sacralité de la mort et de sa mutation en problème technique sur lequel pourra se prononcer un quelconque Comité « d'experts » (16). La seule question qui prévaudrait alors sera de savoir quelle vie sera encore déclarée digne d'être vécue, ou pas.

AVIS DU CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MÉDECINS DU 27 AVRIL 2019

Le Conseil national de l'Ordre des Médecins, au vu de la problématique spécifique des patients psychiatriques, recommande (avis daté du 27 avril 2019) la plus grande rigueur dans ces situations et propose au corps médical quelques directives déontologiques comme fils conducteurs en cas de demande et de pratique de l'euthanasie de patients psychiatriques (17). Le Conseil propose ainsi entre autres que les médecins consultés se réunissent **physiquement**, insiste sur la **nécessaire durée de suivi** d'un programme de traitement, et réinsiste sur le fait que **l'appréciation de la capacité de discernement du patient psychiatrique n'est pas évidente vu que les troubles psychiatriques peuvent nuire à la capacité du patient à exprimer sa volonté** (d'où l'impérieuse nécessité des avis psychiatriques).

CONCLUSION

Déjà en 2005, le Professeur J. Massion, dans un article décryptant la loi belge relative à la dépénalisation de l'euthanasie (18), concluait son article en pointant la nécessité de marquer des balises en droit à l'égard de la fin de vie des plus faibles, et entre autres des malades mentaux, alors même qu'ils sont le plus en droit d'attendre protection de la société ; société qui si elle glisse progressivement vers un défaut de solidarité, pourrait augmenter le risque de dérives futures et donc mener à des formes graves d'exclusion, de domination, d'injustice et de manque de respect de la personne humaine. Les nombreux remous et débats publics des dernières années, souvent largement relayés par les médias, ne font hélas que confirmer cette inquiétude.

Les récentes directives déontologiques du Conseil national de l'Ordre ne changent en rien la loi mais incitent à une application extrêmement prudente et rigoureuse. En ce sens, elles sont un signal clair et important.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La loi belge relative à la dépénalisation de l'euthanasie présente des risques de dérive en ce qui concerne la maladie mentale. Le corps médical doit veiller à une application extrêmement prudente, nuancée et rigoureuse.

1 Sur ce diagnostic de polyopathie, l'analyse des chiffres transmis lors des rapports bisannuels de la Commission Fédérale de Contrôle et d'Évaluation de l'Euthanasie (CFCEE) pose effectivement question : on y observe lors du rapport bisannuel de 2004-2005 une valeur de 1% de troubles mentaux et de 3% de polyopathie, comme diagnostics invoqués dans les euthanasies déclarées à la Commission ; on remarque ensuite une augmentation progressive des troubles mentaux jusqu'à atteindre lors du rapport de 2012-2013 la valeur de 4% des euthanasies déclarées contre 5% pour la polyopathie. Et depuis lors, la valeur des troubles mentaux décline (3,1 % en 2014-2015 et 1,8 % en 2016-2017) alors que la polyopathie explose littéralement (9,7 % en 2014-2015, et 16,4 % en 2016-2017 : soit plus de 300 % en quatre ans !), les autres catégories diagnostiques restant stables et le nombre d'euthanasies déclarées continuant à augmenter de façon globalement linéaire. L'évolution tout à fait inexplicable de ces chiffres est suffisamment marquée pour que la question mérite d'être soulevée et analysée dans le futur.

2 Citons ici la plainte déposée auprès de la Commission Européenne des Droits de l'Homme - CEDH - par Tom Mortier, fils de Godelieve de Troyer, euthanasiée en 2012. Plainte jugée recevable par la CEDH en janvier 2019 et qui devra se prononcer sur le respect des critères de la loi (15).

RÉFÉRENCES

1. <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/loi/2002/05/28/2002009590/justel>
2. Sheehan K, Gaird K.S and Downar J. Medical assistance in dying: special issues for patients with mental illness. *Curr Opin Psychiatry*. 2017; 30:26-30.
3. RANZCP, Physician assisted suicide, Position statement 67, February 2016. https://www.ranzcp.org/Files/Resources/College_Statements/Position_Statements/PS-67-Physician-Assisted-Suicide-Feb-2016
4. Wasserman D. End of the Life Care, Ethical Consideration, Workshop: Ethical Challenges Are an Unavoidable Part of Practice in Psychiatry: How Do We Deal With That in the Best Possible Way ?, 27th European Congress of Psychiatry, EPA 6-9 april 2019, Warsaw, Poland.
5. Chastang F, Omnès C, Védrinne J et Walter M. Fins de vie médicalisées: quelles positions pour le psychiatre ?. In: *Fins de vie, éthique et société*, 712-719, Emmanuel Hirsch éd., ERES, Poche - Espace éthique, Toulouse, 2016.
6. Van Wijnendaele R. L'Euthanasie et le suicide: entre l'éthique médicale et l'interrogation philosophique. In: *Acta Psychiatrica Belgica* 2018; 118/1: 46-50.
7. Bazan A, et al, Collectif de signataires. L'euthanasie pour souffrances psychiques: un cadre légal discutable et des dommages sociétaux. In *Le Soir-Plus*, 09/09/2015.
8. Van Leuven F. La complexité de la maladie mentale au défi de la loi sur l'euthanasie. In: *Acta Psychiatrica Belgica* 2017; 117/1: 30-43.
9. Feys J-L, cité par Hovine A. Euthanasie: quand le patient n'en peut plus de vivre. In: *La Libre Belgique*, 29/07/2015.
10. Bazan A. L'experte: Le risque terrible, c'est d'euthanasier alors que la situation peut se rétablir. In *Le Soir-Plus*, 10/01/2019.
11. Aubry R. Fin de vie, éthique et progrès. In: *Nouvelles formes de vie et de mort: une médecine entre rêve et réalité*, 135-150, Etudes freudiennes, hors-série, 2011.
12. Verhofstadt M, Thienpont L, Peters G-J, Chambaere K. Demande d'euthanasie: nature et importance de la souffrance insupportable des patients psychiatriques. *Neurone*. 2018; 23 (1): 15-19.
13. Avis n° 73 du Comité de Bioéthique. <https://www.health.belgium.be/fr/avis-ndeg-73-euthanasie-dans-les-cas-de-patients-hors-phase-terminale-de-souffrance-psychique-et>
14. Martens F. Graves dérives dans la pratique de la loi sur l'euthanasie en Belgique. In *blogs.mediapart.fr*, 30/03/2018.
15. Soumois F. Les juges européens vérifient la légalité d'une euthanasie de patient belge. In *Le Soir-Plus*, 10/01/2019.
16. Braunstein J-F. L'euthanasie et la banalisation de la mort. In: *La philosophie devenue folle*, 184-208, Grasset, 2018.
17. Ordre des Médecins - Conseil national, Bulletin n° 165, avis du 27 avril 2019 <https://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/directives-deontologiques-pour-la-pratique-de-l-euthanasie-des-patients-en-souffrance-psychique-a-la-suite-d-une-pathologie-psychiatrique>.
18. Massion J. L'exception euthanasique en droit belge. *Louvain Med*. 2005; 124 (7): 238-245.

CORRESPONDANCE

Dr. MARC BRUSSELMANS

Clinique Fond'Roy / Epsilon asbl
Unité des Troubles de l'Humeur
Avenue Jacques Pastur 49, B-1180 Uccle
m.brusselmans@epsylon.be

STRESS, INQUIÉTUDE, NERVOSITÉ

42 comprimés : 13,50 €
CNK 2854-420

98 comprimés : 24,90 €
CNK 2854-412



Sedistress® 200
comprimés enrobés

**Diminue les symptômes du stress
et facilite l'endormissement**

200 mg d'extrait sec natif de PASSIFLORE

(*Passiflora incarnata* L.) parties aériennes, équivalent à 700 à 1000 mg de passiflore

Médicament sans accoutumance

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Sedistress 200 comprimés enrobés • **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :**

Chaque comprimé enrobé contient 200 mg d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L., herba (équivalent à 700 mg - 1000 mg de passiflore). • **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé enrobé de teinte rose, de forme oblongue et biconvexe. • **INDICATIONS**

THERAPEUTIQUES : Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour diminuer les symptômes modérés du stress mental, tels que la nervosité, l'inquiétude ou l'irritabilité et pour faciliter l'endormissement. Ce médicament est un médicament traditionnel à base de plantes, son usage est réservé aux indications spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage. Sedistress 200 est destiné aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans. • **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**

Posologie : Adultes et adolescents de 12 ans et plus : **Pour diminuer le stress mental passager : 1 à 2 comprimés matin et soir.**

Sur conseil du médecin ou du pharmacien, la posologie peut être augmentée (maximum 8 comprimés par jour).

Pour faciliter l'endormissement : 1 à 2 comprimés le soir une demi-heure avant le coucher. Population pédiatrique :

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée, sauf avis médical. Durée du traitement : Si les symptômes persistent après plus de deux semaines d'utilisation du médicament, il y a lieu de consulter un médecin ou un pharmacien. La durée du traitement ne devrait pas excéder 6 mois d'utilisation continue. Mode d'administration : Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau. • **CONTRE-INDICATIONS :**

Hypersensibilité à un des constituants de la préparation. • **EFFETS INDESIRABLES :** Aucun connu. En cas d'effets indésirables, il y a lieu de consulter un médecin ou un pharmacien.

• **TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT :** Tilman s.a., Zoning Industriel Sud 15, 5377 Baillonville, Belgique. • **NUMERO DE L'ENREGISTREMENT :** BE-TU392777 • **MODE DE DELIVRANCE :** Délivrance libre. • **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 07/2016.


Tilman®

Complication méconnue du by-pass gastrique : cas rare d'une tumeur desmoïde intra-abdominale

Geoffrey Jacqmin ¹, Geanina Curca ¹, Mikhael Janssen ², Christophe Boland ³, David Heuker ¹

Unrecognized complication of gastric bypass: a rare case of intraabdominal desmoid tumor

Desmoid tumors are rare monoclonal myofibroblastic proliferations with varying clinical courses depending on the disease location and extent. Despite being comprised of histologically benign stromal cell proliferations, these growths can, at times, become locally aggressive and have a high rate of local recurrence, even following complete resection. To date, there are no reports of metastases in the literature.

Although various risk factors have been described, the etiologies and pathways of these cell growths are not completely understood.

Desmoid tumors occur either as sporadic lesions or as part of familial adenomatous polyposis, which is caused by germ line mutations in the *adenomatous polyposis coli* gene.

Due to their different clinical presentations, no standard approach for desmoid tumors has been recommended so far.

Herein, we describe the case of a 46-year-old female who had undergone gastric bypass three years earlier, whilst being diagnosed with a mesenteric desmoid tumor that compressed her Roux-en-Y jejunal limb. To our knowledge, this is the first reported case of desmoid tumor in a patient having undergone a Roux-en-Y gastric bypass.

KEY WORDS

Desmoid tumor, Postoperative complication, Roux-en-Y gastric bypass, Obesity

La tumeur desmoïde est une maladie rare décrite comme une prolifération anarchique de fibroblastes monoclonaux, dont la présentation clinique dépend de son étendue et de sa localisation. Bien que cette tumeur soit bénigne d'un point de vue histologique, elle est localement invasive, et présente un haut taux de récurrence locale.

Plusieurs facteurs de risques sont incriminés dans cette entité clinique. Cependant, la physiopathologie reste encore mal connue.

Bien que les tumeurs desmoïdes puissent être sporadiques, elles peuvent également se développer en association avec la polypose adénomateuse familiale.

Le gold standard n'est pas encore établi dans la prise en charge de cette pathologie. Chaque cas clinique se doit d'être évalué par une équipe multidisciplinaire afin de mettre en place une sanction thérapeutique adéquate.

À notre connaissance, il s'agit du premier cas décrit de by-pass gastrique en Y-de-Roux compliqué d'une tumeur desmoïde.

Nous décrivons dans cet article une tumeur desmoïde mésentérique se manifestant par des phénomènes sub-occlusifs au pied de l'anse grêle montée en Y-de-Roux, chez une patiente de 46 ans ayant bénéficié d'un by-pass gastrique trois ans auparavant.

Que savons-nous à ce propos ?

- La tumeur desmoïde est une pathologie rare dont la répercussion clinique peut être importante selon la localisation. La chirurgie doit être considérée comme un facteur de risque d'apparition de cette tumeur, malgré le faible taux d'incidence imputable à l'acte chirurgical.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article permet un rappel de cette pathologie et met en évidence l'impact de la chirurgie en tant que facteur de risque.
- Nous discuterons aussi des bases de la prise en charge d'une tumeur desmoïde, ainsi que de rappeler que la surveillance active est conseillée lorsque les conditions *ad-hoc* sont réunies.

What is already known about the topic?

- Desmoid tumors exhibit varying clinical presentations that are mainly linked to organ location and loco-regional extension. Despite its low incidence, surgery should be considered as a potential risk factor when confronted with a desmoid tumor.

What does this article bring up for us?

- This case report aims at informing the reader of the common characteristics of desmoid tumors, with a major focus on surgery as a potential risk factor.
- In this article, we have discussed the basic management of desmoid tumors, in addition to promoting active surveillance as the recommended follow-up practice.

INTRODUCTION

Les tumeurs desmoïdes (TDs) sont des tumeurs rares, bénignes avec une potentielle agressivité locale (1-7). Le diagnostic est difficile à poser car les symptômes dépendent de la localisation et de l'étendue, et ce même chez les patients ayant des facteurs de risque. Malgré leur caractère bénin, les TDs peuvent être grevées d'une importante morbidité et mortalité au vu de leur possible compression sous forme d'occlusions intestinales (1, 3, 4, 8), ou d'atteintes vasculaires.

Les TDs peuvent être dues à des maladies sous-jacentes comme la polypose adénomateuse familiale (PAF), ou se présenter de façon sporadique (1-5, 7-9).

Le but de cet article est d'attirer l'attention sur cette pathologie et d'étayer les facteurs de risque tel que la chirurgie. La prise en charge des TDs peut être conservatrice ou paradoxalement chirurgicale.

La découverte de cette maladie doit absolument susciter des investigations pour exclure une PAF.

VIGNETTE CLINIQUE

Nous décrivons ici le cas d'une patiente âgée de 46 ans prise en charge chirurgicalement pour une TD mésentérique envahissant la face antérieure des deux premières branches proximales de l'artère mésentérique supérieure dans un contexte de by-pass gastrique effectué trois ans auparavant.

Parmi les antécédents notoires, cette patiente a bénéficié de deux césariennes pour quatre de ses grossesses (G4P4).

Dans un premier temps, elle a bénéficié d'une chirurgie bariatrique de type by-pass gastrique coelioscopique dont les suites post-opératoires ont été favorables.

Dix-huit mois plus tard, elle s'est présentée spontanément en consultation de chirurgie digestive avec comme plainte des douleurs crampiformes en hypochondre gauche. Aucun examen complémentaire n'a été réalisé car la première hypothèse était une sub-occlusion sur incarceration d'une anse grêle dans l'espace de Petersen. La patiente n'était pas favorable à se faire opérer car les douleurs étaient supportables.

Au vingt-quatrième mois post-opératoire, la patiente a été admise au service des urgences suite à des douleurs abdominales transfixiantes. Une tomographie abdominale a montré l'existence d'une masse autour de la racine du mésentère (Figures 1-3). Dans ces conditions, une laparotomie exploratrice a été effectuée afin d'effectuer des biopsies de cette masse qui créait un volvulus de l'anse grêle alimentaire au travers de l'espace de Petersen, qui a été fermé dans le même temps opératoire.

FIGURE 1. Coupe sagittale passant par la tumeur desmoïde (★) et par les deux premières branches collatérales proximales de l'artère mésentérique supérieure.



FIGURE 2. Coupe frontale passant par la tumeur desmoïde (★) dans le voisinage de l'anastomose gastro-jéjunale et de l'angle de l'angle de Treitz.

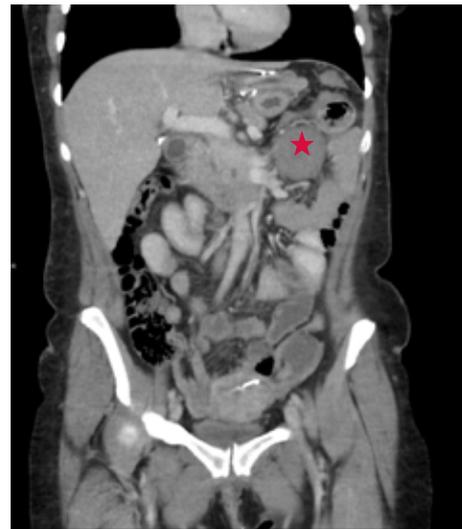


FIGURE 3. Coupe transversale passant par la tumeur desmoïde (★) et une collatérale proximale de l'artère mésentérique supérieure.

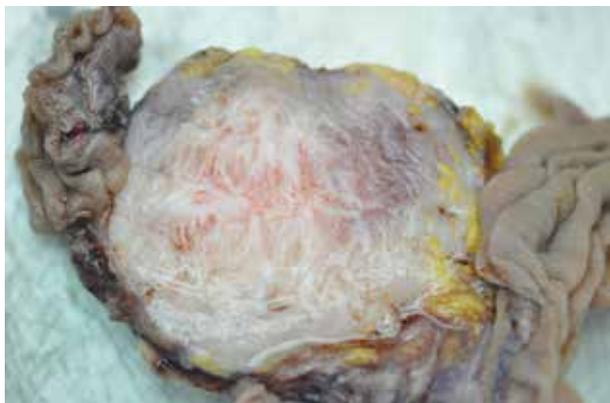


Au vu du résultat de la biopsie en faveur d'une TD, la patiente a été reprise en charge chirurgicalement avec résection complète (R0) et réfection de l'anse montée. La masse mesurait 46 x 46 x 42 mm (AP x CC x LL) et envahissait l'anse montée entre l'anastomose gastro-jéjunale et le pied d'anse avec une partie de l'angle de Treitz (Figures 4 et 5). De ce fait, une anastomose entre le 4^{ème} duodénum et le jéjunum a été réalisée pour rétablir la continuité digestive. Cette opération s'est compliquée d'une sténose de l'anse biliaire au 2^{ème} jour post-opératoire pour laquelle une ré-anastomose du pied d'anse a dû être entreprise.

FIGURE 4. Pièce opératoire comprenant la tumeur desmoïde ainsi que l'anse montée en Y-de-Roux du by-pass gastrique.



FIGURE 5. Pièce opératoire après fixation et ouverture.



Finalement, suite à la découverte de la TD, une colonoscopie et une œso-gastro-duodéno-scopie ont été programmées afin d'exclure une PAF. Les résultats sont revenus négatifs.

DISCUSSION

Les TDs, encore appelées fibromatose agressive, fibromatose musculo-aponévrotique profonde, ou plus formellement fibrosarcome de grade I de type desmoïde, sont des tumeurs localement agressives (1).

Le qualificatif « desmoïde » est emprunté du Grec ancien « desmos » (δεσμός) se traduisant par : un lien, un ligament, un tendon. En 1838, Müller a été le premier à employer le terme desmoïde pour décrire les tumeurs ayant une apparence et une consistance similaire à celle des tendons (1, 5) (Figure 6).

FIGURE 6. Coupe au sein de la pièce opératoire. L'aspect macroscopique rappelle celle du tendon.



Les TDs sont des tumeurs rares, ayant pour incidence deux à quatre cas par millions d'habitants par an. De ce fait, cette entité représente 0,03 % de toutes les néoplasies recensées, et moins de 3 % des tumeurs atteignant les tissus mous (1, 2, 5, 7-9).

La tranche d'âge la plus touchée par les TDs est représentée par les personnes de 15 à 60 ans. Tant les enfants que les personnes âgées sont moins affectés par cette maladie (1, 2, 7). Les TDs dans la population féminine ont été répertoriées sommairement en quatre catégories lors de l'étude menée par l'équipe de Jyrki J. Reitamo (1983) (6) (Tableau 1). De plus, il n'existe aucune prédilection raciale ou ethnique.

TABLEAU 1. Etude de J.J. Reitamo classifiant en quatre groupes la localisation des TDs selon la tranche d'âge et le sexe (6).

Forme	Localisation	Sexe ratio
Juvenile	Essentiellement extra-abdominale	♀ > ♂
Fertile	Exclusivement intra-abdominale	♀
Post-ménopause	Surtout intra-abdominale	♀ = ♂
Sénescence	Répartition intra/extra-abdominale égale	♀ = ♂

Les TDs sont caractérisées par leur agressivité locale malgré une bénignité d'un point de vue histologique. Aucune métastase à distance, ni de dédifférenciation n'a été rapportée pour ces tumeurs (1-5, 7-9). Cependant, une récurrence est hautement probable et ce, malgré une résection complète (3).

L'évolution de cette tumeur est très variable pouvant être stable, spontanément régressive, s'accroître lentement ou rapidement, ou même récidiver.

Approximativement 80 % des TDs sont sporadiques et sont localisées sans atteinte préférentielle. Les 20 % restant sont associés à des syndromes génétiques comme la PAF, le syndrome de Gardner, ou encore dus à des traumatismes ou une grossesse. Lorsque l'atteinte est due à un événement sous-jacent, la localisation de la tumeur est plus souvent intra-abdominale (1, 4, 5, 9).

Les TDs associées à la PAF représente 5 à 15 % des cas (1, 4, 9). Pour rappel, la PAF est causée par une mutation germinale, soit acquise soit *de novo*, du gène *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*), localisée sur le gène 5q21-22, caractérisée par une présence de multiples polypes adénomateux colo-rectaux (bien souvent plus de 100). La plupart des TDs apparaissant chez des patients atteints de PAF sont localisées en intra-abdominale ou au sein de la paroi abdominale. La probabilité de développer une TD dans un contexte de PAF est 852 fois supérieure par rapport au reste de la population, avec une prévalence de 10 à 30 %. A l'inverse, lorsqu'un fibrosarcome de grade I de type desmoïde est diagnostiqué, le risque d'être atteint de PAF est de 4,18 % chez un patient non connu pour cette maladie. De part cette faible probabilité, un screening génétique n'est pas recommandé (1, 4, 5, 7, 9, 10).

Chez les patients atteints du syndrome de Gardner, la principale cause de mortalité était l'adénocarcinome colorectal. Actuellement, la fibromatose agressive est devenue une des principales causes de mortalité et de morbidité depuis l'aire des colectomies (sub)totales prophylactiques (1, 5). Les TDs sont responsables de 9 à 11 % de mortalités chez les personnes atteintes de PAF, de par leur atteinte sur les structures, organes intra-abdominaux. En effet, l'atteinte est principalement focalisée sur le mésentère, la paroi abdominale et au niveau de l'anastomose iléo-anale. Indubitablement, la chirurgie de prophylaxie diminue le risque de mortalité chez ces patients mais augmente la probabilité de développer une TD. Parmi les autres facteurs de risque chez les personnes atteintes de PAF se retrouvent la grossesse, les antécédents familiaux de tumeur desmoïde, et la mutation de l'*APC* située sur le codon 3' 1444 (1, 7).

Un haut taux d'œstrogène augmente de façon considérable le taux de TD notamment durant la grossesse ou jusqu'au sixième mois post-partum (1-3, 7). La prédominance féminine (60 %) est moins marquée dans la PAF (10). Les filles pré-pubères présentent des TDs se développant légèrement plus rapidement que dans la population masculine. Chez les femmes en âge de procréer, les TDs progressent trois à quatre fois plus vite que dans la population masculine (6). La localisation principale de la TD dans ces conditions est intra-abdominale en regard de l'utérus. Les co-facteurs de risque chez la femme enceinte sont les traumatismes ou une cicatrice de césarienne (1, 7). Les femmes sous pilules contraceptives œstro-progestatives sont également à risque. Une régression spontanée est visualisée lors de la ménopause (2).

Les femmes ayant développé une TD durant une grossesse, traitée par une exérèse complète ne sont pas considérées comme à haut risque de récurrence lors d'une future grossesse (1).

Les grossesses ne sont généralement pas impactées par ces masses, et aucune complication obstétrique directe ne peut être imputée de par leur présence (1, 7).

La dernière cause de TD comprend les traumatismes tels que les traumatismes abdominaux et les interventions chirurgicales. Plus de 30 % des patients atteints de fibromatose agressive ont des antécédents de traumatisme

et plus, particulièrement lorsque ces derniers ont bénéficié d'une chirurgie abdominale dans un contexte de PAF (1, 4, 5, 9). Aucune étude n'a pu prouver que le risque d'incidence de TD était diminué de par une approche coelioscopique par rapport à la laparotomie (10).

De petites séries de cas ont été reportées sur des TDs survenant dans les deux premières années post-opératoires de colectomie, de néphrectomie, de pancréatectomie, ... L'atteinte peut également survenir dans des chirurgies extra-digestives telles que les mammectomies, interventions sur la colonne vertébrale, ... même lors de pose de voie veineuse centrale par abord jugulaire interne. Actuellement, aucune étude n'explique la physiopathologie de l'émergence des TDs au sein d'un tissu cicatriciel (11, 12).

Récemment, la radiothérapie a été également impliquée comme facteur de risque de TDs (13).

Les mécanismes physiopathologiques des TDs sont encore mal connus mais des gènes impliqués ont été décrits.

Chez des patients atteints de PAF, le gène *adenomatous polyposis coli* (*APC*) est inactivé ce qui provoque l'accumulation de bêta-caténine au sein de la cellule. Le gène *APC* régule le taux de bêta-caténine par phosphorylation. Principalement, la mutation du gène dans la PAF est située sur la fin du 3' entre le codon 1445 et le 1580 (1).

À l'inverse dans les formes sporadiques, le gène *APC* est intact et la mutation survient sur le gène *CTNNB1* qui produit en surplus la bêta-caténine lorsqu'il est muté (1, 2).

La bêta-caténine est dégradée dans le protéasome lorsqu'elle est phosphorylée. Si le taux de bêta-caténine non phosphorylée augmente, cela activera des protéines codant pour une prolifération et un renforcement cellulaire. Dans les modèles pré-cliniques effectués sur des souris, une accumulation intracellulaire de bêta-caténine entraîne l'apparition de TD de par la prolifération des cellules mésoenchymateuses (1).

Les TDs peuvent également survenir chez des patients atteints de trisomie 8 et/ou 20, dans un tiers des cas sporadiques (1).

Les TDs peuvent se développer dans toutes les parties du corps. Cependant, il existe trois sites de prédilection à leur apparition : le tronc, la paroi abdominale et la cavité intra-abdominale.

D'un point de vue clinique, la localisation et l'accroissement de la masse sont deux facteurs contribuant aux symptômes. Certaines se développeront lentement et de façon indolore alors que dans d'autres cas le patient ressentira des douleurs chroniques évoluant insidieusement. La présentation clinique est hétérogène, une TD peut se développer mais aussi se stabiliser ou régresser spontanément (1, 2, 5).

Lorsque la tumeur siège en intra-abdominale (55 à 80 % des cas se déclarent dans le mésentère), elle peut provoquer une occlusion intestinale, une ischémie mésentérique, une obstruction urétrale, une thrombose veineuse profonde, ... par effet de masse. Signalons également que des signes de dyschésies chez des patients ayant bénéficié d'une anastomose iléo-anale dans le cadre d'une PAF est hautement suggestive d'une atteinte desmoïde (1, 5, 7- 10).

Dans les cas sporadiques, la majorité des atteintes sont extra-abdominales, la ceinture scapulaire est la zone la plus fréquemment touchée, suivi par la région glutéale et les extrémités. Les TDs peuvent être multifocales au sein d'un même site, mais rarement simultanément présentes sur des sites différents (1, 5, 10).

Dans les cas d'atteinte du tronc, le patient présente bien souvent des antécédents de cancer mammaire et/ou de chirurgie du sein, comme le stipule l'étude de Neuman (1).

À côté de l'échographie et de la TDM qui évaluent adéquatement les lésions tissulaires, l'IRM reste le gold standard afin de diagnostiquer cette tumeur, surtout lorsque la localisation est extra-abdominale (1, 14).

À l'échographie, la TD apparaît comme une masse hypo-échogène dont la vascularisation est variable (14).

La TDM montre une masse avec différents rehaussements et atténuations. Ces dernières sont dues à de la nécrose ou de la dégénérescence au sein de la TD. Les limites de la tumeur peuvent être difficile à distinguer de par l'envahissement des structures adjacentes (14).

L'IRM est le meilleur examen complémentaire pour mettre en évidence les limites d'une TD extra-abdominale. En effet en séquence T2, la néoplasie apparaît dans un signal intermédiaire ou hyper-intense entre le muscle strié squelettique et le tissu sous-cutané. Avec le temps, une TD devient de plus en plus hypo-intense car la trame cellulaire s'amointrit et la matrice extra-cellulaire composée de collagène remplace les fibroblastes. De ce fait, le caractère évolutif ou récurrent d'une TD peut être évalué suivant l'intensité du signal en T2. En effet, une intensité augmentée corrèle avec une plus haute activité cellulaire (1, 4, 14).

L'échographie est pratique pour étudier les tumeurs présentes dans la paroi abdominale et dans le tronc (1).

À l'imagerie médicale, la TD peut être différenciée d'un lymphome du mésentère de par la présence d'adénomégalies localisées dans le rétro-péritoine (1, 14).

La certitude du diagnostic de tumeur desmoïde reste uniquement possible de par un examen histologique effectué sur une biopsie ou sur pièce opératoire. Certains auteurs trouvent indispensable d'effectuer des biopsies afin de confirmer le diagnostic. Cependant, cette pratique est controversée car le traumatisme de la biopsie pourrait accroître le volume de la TD, et créer *de facto* des complications. Les biopsies doivent se faire à l'aiguille lorsque c'est possible.

À l'examen anatomopathologique, elles sont caractérisées par une prolifération de fibroblastes monoclonaux reconnaissables par leur aspect de cellules en fuseau regroupées en de multiples paquets au sein d'un stroma fibreux abondant. Les fibroblastes sont localisés en périphérie de la lésion et le tissu tumoral est de faible densité cellulaire. Seuls les atypies présentes dans les noyaux permettent de distinguer une TD d'un fibrosarcome de bas grade (5). Histologiquement, il est impossible de faire une distinction entre une forme sporadique, et une forme secondaire à la PAF.

Le staging pour les TDs n'est pas utilisé. En effet, la 7^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

exclut les tumeurs desmoïdes du système TNM concernant les sarcomes des tissus mous (1, 7). Étant donné que ces tumeurs ne possèdent aucune propriété de métastase, aucun bilan d'extension n'est indiqué (7).

La récurrence des TDs est importante, elle varie entre 19 et 57 % (3) et serait influencée par plusieurs facteurs (Tableau 2). Cependant, le manque d'étude et de pertinence de ces dernières ne nous permet pas de l'affirmer. Les récurrences apparaissent entre le 14^{ème} et le 24^{ème} mois (3), et ce même après résection totale (4).

TABLEAU 2. Facteurs influençant la récurrence des TDs (1, 3).

Localisation	Les atteintes du tronc et des extrémités sont plus à risque de récurrence que les formes abdominales
Taille	> 7 cm
Sexe	♀ > ♂
Âge	< 37 ans
Marge de résection positive	Controversé

Les marges de résection positives restent un sujet à controverser, en effet Salas et al. n'ont pas mis en évidence une diminution de récurrence lorsque les marges sont saines. De ce fait, Salas et al., Colombo et Gronchi préconisent une chirurgie loco-régionale la moins invasive que possible. Cependant dans une étude de 2010 de Mullen, le seul facteur pronostic de récurrence est la présence de marges de résection positives. Dans cette étude, le taux de patient sans récurrence à 5 ans est de 82 % quand les marges sont négatives, contre 52 % lorsqu'elles sont positives (3).

Bien que les TDs aient un caractère histologique bénin et ne possèdent pas de capacité à métastaser, elles sont localement infiltratives et peuvent causer la mort par compression des organes de voisinage. Les tumeurs situées au sein de la cavité abdominale causent ≤ 1 % de mortalité selon différentes études. La mortalité des patients atteints de FAP causée par les TDs s'élève jusqu'à 11 % (1).

Le traitement des tumeurs dépend de la localisation. En effet, nous distinguons les traitements des TDs intra-abdominales des TDs extra-abdominales.

Les TDs intra-abdominales sont plus souvent non-résécables comparées à celles situées en extra-abdominal et dans la paroi abdominale. Chez les patients atteints de FAP, l'atteinte est souvent non-résécable de par l'atteinte multifocale et/ou l'atteinte diffuse du mésentère. De plus, la morbidité résultant de la résection (syndrome du grêle court, occlusion sur bride, fistule,...) est importante. Les récurrences sont plus fréquentes et plus agressives lors des résections, entraînant donc un surplus de morbidités possibles. Dans ces conditions, la surveillance des patients atteints de TDs intra-abdominales est conseillée par de nombreux spécialistes, surtout lorsque le patient est asymptomatique. Dans de rares cas la chirurgie doit être proposée, lorsque l'atteinte est symptomatique, compliquée ou rapidement évolutive (1, 2, 10).

Les TDs extra-abdominales sont traitées essentiellement par chirurgie. Il n'est pas recommandé d'effectuer d'analyse extemporanée des marges lors de la résection. Lorsque la résection chirurgicale n'est pas en marge saine, une seconde chirurgie ou une radiothérapie adjuvante est indiquée afin de diminuer le taux de récurrence (2, 10). Aucune étude comparant les résultats des différents moyens thérapeutiques n'a été effectuée.

La radiothérapie est préférable pour les TDs extra-abdominales au vu de la haute toxicité digestive (10). La radiothérapie exclusive peut être une option lorsque la chirurgie est contre-indiquée ou lorsque la TD est non-résécable.

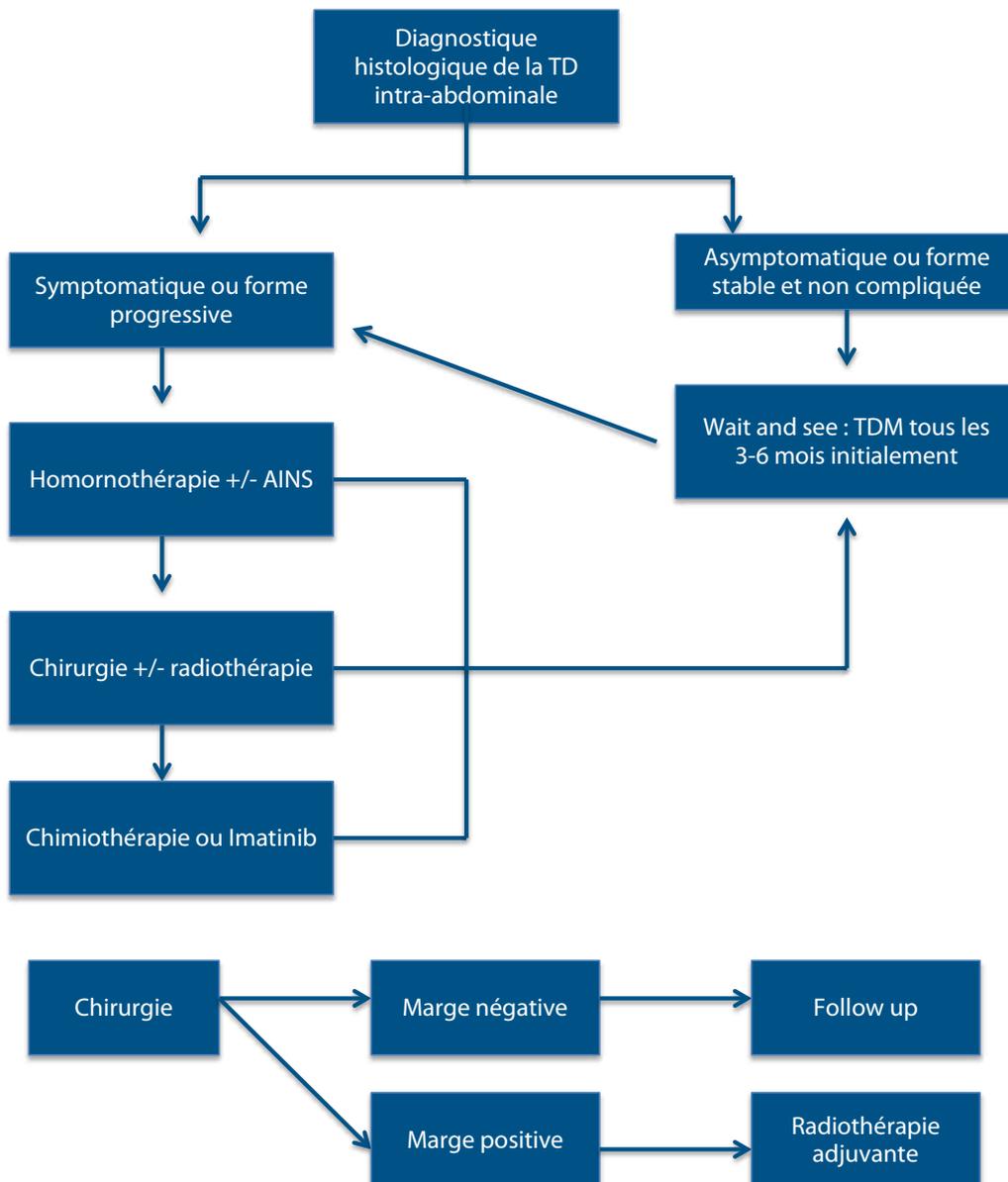
De plus, d'autres moyens thérapeutiques tels que les AINS ou les anti-œstrogènes peuvent avoir leur place dans la prise en charge de TDs intra-abdominales asymptomatiques, ou en progression lente. Leur effet n'est mesurable qu'à

partir de 24 mois minimum (10). La chimiothérapie à base de Doxorubicine et Dacarbazine est indiquée lors d'échec chirurgical ou en cas de TD rapidement progressive. Le taux de rémission de la chimiothérapie est de 70 %, dont 30 % en rémission complète (10).

Le follow-up n'a pas été établi par un comité d'expert, mais il est préférable d'effectuer une surveillance par TDM tous les 6 mois lors des 3 premières années et ensuite annuellement (1, 7). L'IRM peut aussi être utilisée dans le follow-up afin de ne pas irradier le patient.

En conclusion, les TDs peuvent être causées par un traumatisme tel que la chirurgie. Il s'agit d'une complication rare et peu décrite dans la littérature. De par sa rareté, aucun consensus d'expert concernant la prise en charge n'existe. Cependant, le suivi et/ou le traitement de cette pathologie doivent être effectués par une approche multidisciplinaire.

FIGURE 7. Algorithme thérapeutique des tumeurs desmoïdes (7, 10)



RECOMMANDATION PRATIQUE

En cas de découverte d'une TD, un bilan doit toujours être effectué afin d'exclure une forme secondaire à la PAF, modifiant la prise en charge.

En cas de TD intra-abdominale récidivante ou non, il est généralement conseillé d'effectuer un follow-up afin de surveiller la progression ou la régression spontanée de la tumeur. Cette approche permet d'éviter la morbidité de la chirurgie et de la radiothérapie.

Lorsque la TD intra-abdominale a un impact sur le pronostic vital, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dont la chirurgie.

Pour les patients atteints de la PAF, d'autant plus lorsqu'ils ont déjà bénéficié de la chirurgie prophylactique, une surveillance active des TDs doit être entreprise. La chirurgie doit être proposée au patient qu'en dernier recours, afin de ne pas l'exposer à une récurrence précoce.

RÉFÉRENCES

- 1 Ravi V, Patel SR, Raut CP, DeLaney TF. Desmoid tumors: Epidemiology, risk factors, molecular pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and local therapy [Internet]. Uptodate. 2019. [Cité le 27 mai 2019] ; Disponible sur : <https://www.uptodate.com/contents/desmoid-tumors-epidemiology-risk-factors-molecular-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-local-therapy>.
- 2 Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid Tumors: Clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist*. 2011; 16: 682-693.
- 3 Lasseur A, Pasquer A, Feugier P, Poncet G. Sporadic intra-abdominal desmoid tumor: a unusual presentation. *J Surg Case Rep*. 2016; 5, 1-3.
- 4 Mizuta N, Tsunemi K. Giant intra-abdominal desmoid tumor in a young male without history of surgery, trauma, or familial adenomatous polyposis. *Case Rep Surg*. 2018; 1-5.
- 5 Escobar C, Munker R, Thomas JO, Li BD, Burton GV. Update on desmoid tumors. *Ann Oncol*. 2012; 23: 562-569.
- 6 Reitano JJ. The desmoid tumor: IV. Choice of treatments, results, and complications. *Arch Surg*. 1983; 118: 1318-1322.
- 7 Albertahealthservices.ca. 2019. [Cité le 27 Mai 2019] ; Disponible sur : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-sar004-desmoid.pdf>
- 8 Amiot A, Dokmak S, Sauvanet A, Vilgrain V, Binguier PP, Scoazee JY et al. Sporadic desmoid tumor. An exceptional cause of cystic pancreatic lesion. *J Pancreas*. 2008; 9(3): 339-345.
- 9 Williams A, Heightchew K, Siripirapu V. Diagnostic and therapeutic dilemmas in intra-abdominal desmoid tumors: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016; 26, 150-153.
- 10 Beyer-Berjot L, Berdah S. Prise en charge des tumeurs desmoïdes. *La Lettre de l'hépatogastroentérologue*. 2013 ; 16(5): 220-225.
- 11 Fujita K, Sugao H, Tsujikawa K, Itoh Y. Desmoid tumor in a scar from radical nephrectomy for renal cancer. *Int J Urol*. 2003; 10(5): 274-275.
- 12 Skhiri H, Zellama D, Ameer MF, Moussa A, Gmar SB, Achour A, Elmay M. Desmoid cervical tumour following the placing of an internal jugular catheter. *Presse medicale*. 2004; 33(2): 95-97.
- 13 Chen, Yuan, Yue C, Yong L. Abnormal presentation of aggressive fibromatosis after radiotherapy for keloids: Case report and brief literature review. *Ann Plastic Surg*. 2019; 83(1): 104-107.
- 14 Baron RL, Lee JKT. Mesenteric desmoid tumors: Sonographic and computed-tomographic appearance. *Radiol*. 1981; 140(3): 777-779.

Conflit d'intérêts :

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêts.

AFFILIATIONS

1. Service de Chirurgie digestive et endocrinienne, CHMouscron, 7700 Mouscron, Belgique
2. Dienst Vasculaire en Thoracale Heelkunde, AZ Groeninge, 8500 Kortrijk, België
3. Service de Gastro-Entérologie, CHMouscron, 7700 Mouscron, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. GEOFFREY JACQMIN

CHMouscron
Service de Chirurgie digestive et endocrinienne
7700 Mouscron, Belgique
geoffreyjacqmin@hotmail.com

COURT RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT.

Invokana 100 mg comprimés pelliculés. Chaque comprimé contient de l'émihydrate de canagliflozine, équivalent à 100 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 39,2 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ».

Nouvelles données scientifiques AVANTAGES RENAUX¹

Table with 2 columns: Invokana® 100 mg, Prix public. Rows: 30 comprimés (€ 61,12), 90 comprimés (€ 135,05).

Table with 2 columns: Invokana® 300 mg, Prix public. Rows: 30 comprimés (€ 87,87), 90 comprimés (€ 197,96).

d'amputations mineures et majeures se fonde sur le niveau d'amputation le plus élevé pour chaque patient. L'ortai et le médio pied; cf. Chevillon, sous le genou ou au-dessus du genou. Chez les sujets ayant subi une amputation, l'ortai et le médio pied représentaient les sites les plus fréquemment touchés (71%) dans les deux groupes de traitement (voir tableau 2).

Large image of a kidney with a dialysis needle inserted. The kidney is shown in a reddish-brown color, and the dialysis needle is a clear plastic tube with a metal hub. The background is dark, making the kidney and needle stand out.

Parce que LES REINS de votre patient avec le diabète du type 2 sont IMPORTANTS !



Optez pour Invokana® et engendrez des années de bénéfices pour votre patient

62,5, 64,7 et 63,5 ml/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Insuffisance rénale: Les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la dépression volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) que les patients avec un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m².

62,5, 64,7 et 63,5 ml/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Insuffisance rénale: Les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la dépression volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) que les patients avec un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Recherche d'informations médicales validées : la bibliothèque virtuelle du centre belge pour l'Evidence-Based Medicine (CEBAM Digital Library of Health - CDLH)

Thérèse Leroy¹, Michel De Jonghe¹

Health validated
information seeking:
The CEBAM (Belgian
Centre for Evidence-Based
Medicine) Digital Library of
Health (CDLH)

Physicians encounter a wide range of patients and clinical conditions upon their clinical practice. This generates numerous clinical questions for which it may prove difficult to find quickly a reliable answer. A search in the well-known online engine "Dr. Google" is, therefore, often tempting and can at times provide interesting answers. However, are these answers reliable, validated, and of quality? It is not always easy to sort out, and then evaluate the quality of such information. The Belgian Evidence-based Medicine Center (CEBAM) provides access to all Belgian healthcare professionals by means of a virtual library whose slogan is "medical information for clinical practice, with one click". It offers you access to point-of-care tools, such as Dynamedplus, Belgian clinical practice guides, and a host of other resources, as outlined in this article.

KEY WORDS

Evidence based medicine, health information seeking, medical informatics, point-of-care systems

Les médecins sont confrontés dans leur pratique clinique à une variété de patients et de situations cliniques. Ceci génère un certain nombre de questions cliniques auxquelles il est parfois difficile de trouver rapidement une réponse fiable. Une recherche dans le moteur de recherche bien connu « Dr Google » est dès lors très tentant et peut parfois apporter des réponses intéressantes mais sont-elles validées, fiables et de qualité ? Il n'est en effet pas toujours facile de faire le tri entre les informations, et ensuite d'évaluer la qualité de celles-ci. Le Centre belge d'Evidence-Based Medicine (CEBAM) met à la disposition de tous les soignants belges sa bibliothèque numérique qui réunit, sur un seul site web, une liste structurée de liens vers une sélection de sources d'informations médicales validées existantes. Son slogan est « l'information médicale pour la pratique clinique, d'un seul clic ». Celle-ci donne accès entre-autres à des outils point of care tels que Dynamedplus, aux guides belges de pratique clinique et à une multitude d'autres ressources que vous pourrez découvrir dans cet article.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les médecins sont régulièrement confrontés à des questions cliniques. La recherche d'informations et l'évaluation de la qualité de celles-ci sont consommateurs de temps. Il y a un réel besoin de ressources numériques médicales, fiables, facilement accessibles et directement liées à la pratique médicale

Que nous apporte cet article ?

- Cet article présente la bibliothèque numérique du Centre belge d'Evidence-Based Medicine appelée CEBAM Digital Library for Health qui est accessible sur abonnement à tous les soignants belges. Celle-ci réunit sur un seul site web, une liste structurée de liens vers des sources d'informations médicales validées.

What is already known about the topic?

- Doctors are regularly confronted with clinical questions. The search for medical information and evaluation of their quality are rather time-consuming. There is an urgent and real need for medically reliable and easily accessible digital resources directly related to medical practice.

What does this article bring up for us?

- This article presents the digital library of the Belgian Evidence-Based Medicine Center, called CEBAM, Digital Library for Health, which is accessible by subscription to all Belgian healthcare providers. This tool brings together on one website a structured list of links to sources of validated medical information.

Les cliniciens sont confrontés chaque jour à de nombreux problèmes de santé. Si la plupart sont connus des médecins, des questions cliniques se posent inévitablement. Pour diverses raisons, de nombreuses questions cliniques restent sans réponse. Le principal obstacle à la non-exécution d'une recherche de réponses pertinentes semble être le manque de temps. Mais le manque de formation en recherche dans les bases de données, la non-connaissance des nombreuses ressources numériques fiables disponibles et le besoin de disposer de ressources et de services sur le lieu des soins sont des raisons à ne pas négliger. (1)

En 2013, une étude canadienne montrait que les livres médicaux étaient considérés par les médecins généralistes comme la source d'information la plus fiable en ce qui concerne la prise de décision clinique. S'ensuivait l'information donnée par les collègues. Les revues médicales étaient les sources les plus utilisées pour la mise à jour des connaissances médicales. (2)

Une autre étude révèle que les médecins ne sont pas confiants dans leur capacité à évaluer la qualité de l'information qu'ils trouvent en ligne (principalement basée sur leur intuition) et qu'ils ne maîtrisent pas la construction des questions (difficulté à reformuler la question originale ...) pour mener à bien leur recherche. Ils sont conscients de l'impact que ce manque peut avoir sur la qualité de leur recherche d'informations. (3)

Les pistes d'amélioration proposées dans ces différentes études pour faciliter l'accès à des sources d'information de qualité sont une combinaison :

- de stratégies éducatives ciblant l'amélioration des compétences en recherche d'informations en ligne mais aussi la lecture critique,
- de services bibliothécaires intégrés
- d'applications technologiques qui permettraient aux médecins de chercher une information directement liée à leur pratique médicale.

Il est probable que ces initiatives puissent aider les prestataires à apporter des réponses à leurs questions cliniques, et ainsi renforcer la sécurité des patients et à contribuer à l'auto-apprentissage des cliniciens. (1)

En Belgique, Le Centre belge d'Evidence-Based Medicine ou CEBAM existe depuis 2001 (www.cebam.be). Sa mission est de promouvoir l'Evidence Based Medicine en Belgique.

Ses outils sont : organiser des cours de lecture critique, participer au travail des groupes internationaux d'Evidence Based Medicine, en particulier la Cochrane, soutenir la création de recommandations de bonnes pratiques belges.

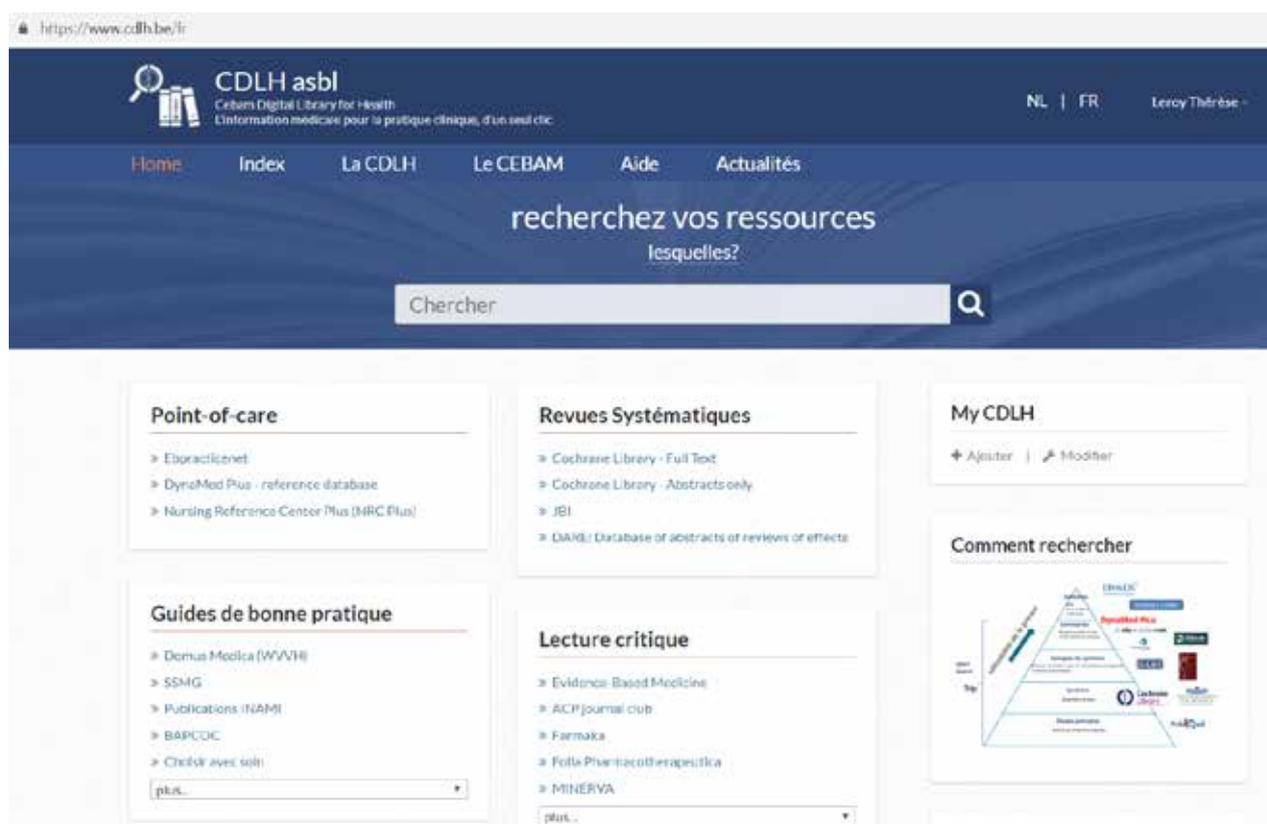
Depuis 2003, le CEBAM s'est lancé dans la création d'une bibliothèque virtuelle appelée CEBAM Digital Library for Health (4). L'objectif de la CDLH est de réunir, sur un seul site web, une liste structurée de liens vers les sources d'informations médicales validées pertinentes et indépendantes de l'industrie pharmaceutique

Les accès à ces bases de données étant souvent payants, la CDLH ne peut donc exister que grâce au soutien financier de l'INAMI qui l'inclut dans sa démarche de qualité des soins. L'INAMI a cependant laissé sa complète indépendance au Centre belge d'Evidence-Based Medicine pour construire la CDLH et en respecte le choix du contenu. Le but avoué étant d'en ouvrir l'accès à un maximum d'utilisateurs, sans restriction aucune. Cette bibliothèque est donc accessible sur abonnement à tous les soignants belges. Celui-ci coûte 100 euros par an et par utilisateur et ne constitue en réalité qu'une participation aux frais d'abonnements de cette bibliothèque puisque le coût réel des abonnements est beaucoup plus élevé. L'abonnement est cependant gratuit pour tous les assistants en médecine générale via le CCFMG et pour les médecins généralistes via entre autres la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG). (5)

Cet article présente les ressources de la CDLH, classées par types de sources et organisées comme suit sur son site web <https://www.cdlh.be/fr/> (4)

Point of care	Revue systématique
Guides de bonne pratique	Lecture critique
Méta-moteurs de recherche EBM	Diagnostic
Information médicamenteuse	Essais cliniques en cours
Revue	Information du patient
Outils linguistiques	Bases de données bibliographiques
	E-books

FIGURE 1.



La figure 1 reprend les 4 premiers types de ressources présents sur le site de la CDLH. Certains sont détaillés ci-dessous.

Point of care

Ce sont des outils d'aide à la décision clinique. Ceux-ci sont spécifiquement développés pour fournir une information prédigérée, rapidement accessible, compréhensible et périodiquement mise à jour.

Les outils les plus connus et les mieux cotés en termes de qualité de processus éditorial, de méthodologie basée sur les preuves et de couverture de sujets sont Dynamedplus, UpToDate et Best Practice.(6)

La CDLH offre un accès à Dynamedplus: outil anglophone permettant un accès instantané aux données cliniques probantes les plus récentes. Le contenu est écrit par une équipe de cliniciens et chercheurs internationaux qui synthétisent les données et fournissent une analyse objective. (7)

C'est un outil très similaire à UpToDate d'un point de vue conceptuel. La mise à jour est journalière. Plus de 500 revues sont screenées et plus de 3300 thèmes sont couverts. Les recommandations synthétisées sont, de plus, soumises à un système d'évaluation par les pairs. (8)

Sur les principaux critères de qualité de l'information, La revue Prescrire présente Dynamed comme une option aussi acceptable qu'UpToDate. Cependant, l'évolution naturelle des maladies est davantage abordée dans UpTodate, ce qui a guidé le choix de Prescrire en faveur de ce dernier.(9)

Ebracticienet (fr/nl) est une plate-forme conviviale, conçue et gérée par une asbl indépendante, financée par l'état fédéral et exclusivement destinée aux prestataires de soins belges. Elle centralise tous les guides de pratique clinique belges (alias guidelines) et autres supports d'information Evidence Based validés par le réseau EBP belge. Vous pouvez vous y enregistrer et utiliser gratuitement la base de données réunissant les informations les plus récentes. Le moteur de recherche permet de trouver rapidement les données souhaitées avant, pendant ou après une consultation.

Pour intégrer des nouvelles informations dans cette base de données, deux critères majeurs sont à considérer, à savoir :

- la notion de point-of-care, qui met l'accent sur une information pertinente et opportune lors du contact avec le patient ;
- la rigueur et la transparence méthodologique(s).

La collaboration entre le CEBAM et Ebracticienet est primordiale dans l'élaboration du processus de validation. (10)

Guides de bonne pratique (GPC)

On trouve aussi des recommandations de pratiques cliniques (alias guidelines) publiées en français et en anglais. Parmi ces GPC, on trouve celles de Belgique publiées principalement par la Société scientifique de médecine générale, Domus Medica, le Centre fédéral d'expertise (KCE), la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC), celles de la France publiées par la

Haute Autorité de Santé (HAS), celles du Canada publiées par l'Association Médicale Canadienne, celles des Pays-Bas publiées par le Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) et enfin celles des anglophones publiées par le Royaume-Uni (NICE) et les Etats-Unis (AHRQ). Ainsi peut-on faire aisément un tour d'horizon des recommandations disponibles dans ces différents pays.

Revue systématique

L'accès à la Cochrane Library, instance internationale mondialement reconnue pour la qualité de ces analyses de la littérature, est un autre atout de la CDLH. La Cochrane Library appartient à Cochrane, une organisation indépendante à but non lucratif (soutenue par des gouvernements nationaux, des organisations gouvernementales et non gouvernementales internationales, des universités, des hôpitaux, des fondations privées et des dons). La mission de Cochrane est de promouvoir la prise de décisions en matière de santé fondées sur des bases factuelles en produisant et diffusant via la Cochrane Library des revues systématiques de qualité, pertinentes et accessibles, ainsi que d'autres données de synthèse. La Cochrane Library donne ainsi

accès à plus de 7 500 revues systématiques Cochrane (CSDR : Cochrane Database of Systematic Reviews), au registre central des essais contrôlés Cochrane (CENTRAL : Cochrane Central Register of Controlled Trials) ainsi qu'à une série de questions-réponses cliniques (CCA : Cochrane Clinical Answers) directement applicable en pratique. (11)

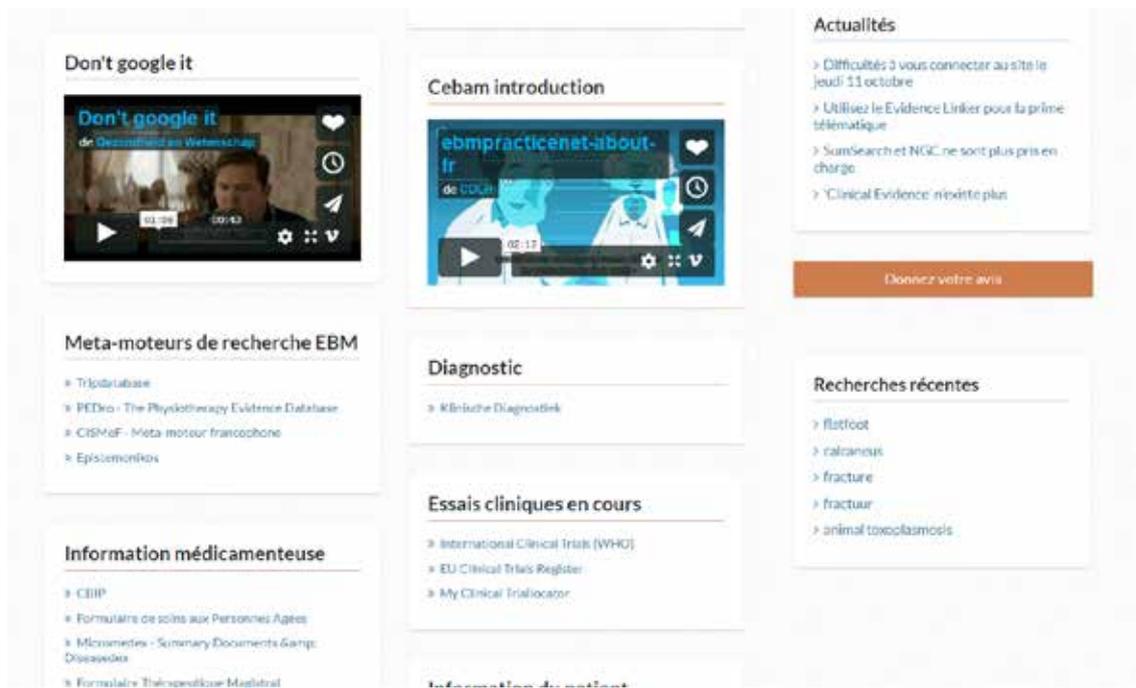
Lecture critique

D'autres sources, par ailleurs accessibles gratuitement, ont été sélectionnées pour leur pertinence comme les Folia Pharmacotherapeutica du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP), ou la revue Minerva.

Les Folia Pharmacotherapeutica proposent une information indépendante relative aux médicaments. Minerva, revue belge d'Evidence Based Medicine orientée soins primaires, apporte une analyse critique des publications récentes parues dans la littérature internationale. Minerva est élaboré grâce au soutien financier de l'INAMI qui en respecte l'indépendance rédactionnelle.

D'autres revues telles que l'ACP Journal Club, Evidence-Based Medicine complètent l'offre.

FIGURE 2.



Les 4 types de ressources suivantes sont illustrées dans la figure 2. Le détail de celles-ci suit ci-dessous.

Meta-moteurs de recherche EBM

En ligne depuis 1997, Tripdatabase est un moteur de recherche clinique, principalement anglophone, qui permet de trouver et d'utiliser rapidement et facilement des bases factuelles issues de la recherche en vue d'appuyer la pratique et/ou les soins. Des brochures d'information pour

les patients, des modules d'apprentissage en ligne et des actualités sont également proposés. Les résultats sont classés en fonction de la pertinence du document en lien avec le sujet, de la qualité de la publication et de l'année de parution. La version pro est accessible via la CDLH et donne accès à encore plus de données de recherche, à d'autres types de contenu, notamment des images et des vidéos. La publicité, la création de moteurs de recherche sur mesure, conseils en matière de recherche d'informations font partie des moyens de financement de ce site. (12)

Le Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française (CISMeF) est produit par le CHU de Rouen et est actuellement financé à 70% par des aides publiques tels que le ministère de la Recherche. Il propose un moteur de recherche unifié pour scanner un ensemble de ressources disponibles sur le web, dans le domaine de la médecine et de la santé :

- Base de données de références bibliographiques, LiSSa a pour objectif de recenser la production d'articles médicaux en français (dont Louvain Médical, la revue médicale de Liège et de Bruxelles, plus de 50 revues belges)
- Outil terminologique, HeTOP (Health Terminology and Ontology Portal) permet notamment, à partir d'un terme médical en français, de trouver le descripteur MeSH français et anglais.
- Le constructeur de requêtes bibliographiques médicales (CRBM) permet d'interroger en français Pubmed, CISMeF et LiSSa.
- Annuaire de sites web, ayant pour objectif de sélectionner, parmi les sites web dédiés à la santé, ceux dont l'information est fiable, validée à l'aide d'une grille de critères de qualité. Les sites web sélectionnés sont exclusivement francophones. On trouvera donc des sites français (70% des sites sélectionnés) mais aussi produits dans d'autres pays (Canada, Suisse, Belgique, Afrique francophone...). L'annuaire de sites web est interrogeable à l'aide de l'outil DocCISMeF. Il permet de bénéficier d'un point unique pour trouver des documents produits par différentes institutions (ministère de la Santé, HAS...).

Vous pouvez y trouver des recommandations de bonne pratique produites par différents organismes (HAS, sociétés savantes...), des conférences de consensus, des rapports, du matériel d'enseignement, des informations à destination des patients. (13)

Information médicamenteuse

Les liens vers le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), le formulaire de soins aux personnes âgées (FPA) - un guide de prescription rationnelle pour les personnes âgées -, sont également repris sur le site de la CDLH. Le CBIP qui édite maintenant le FPA est principalement subsidié par l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)

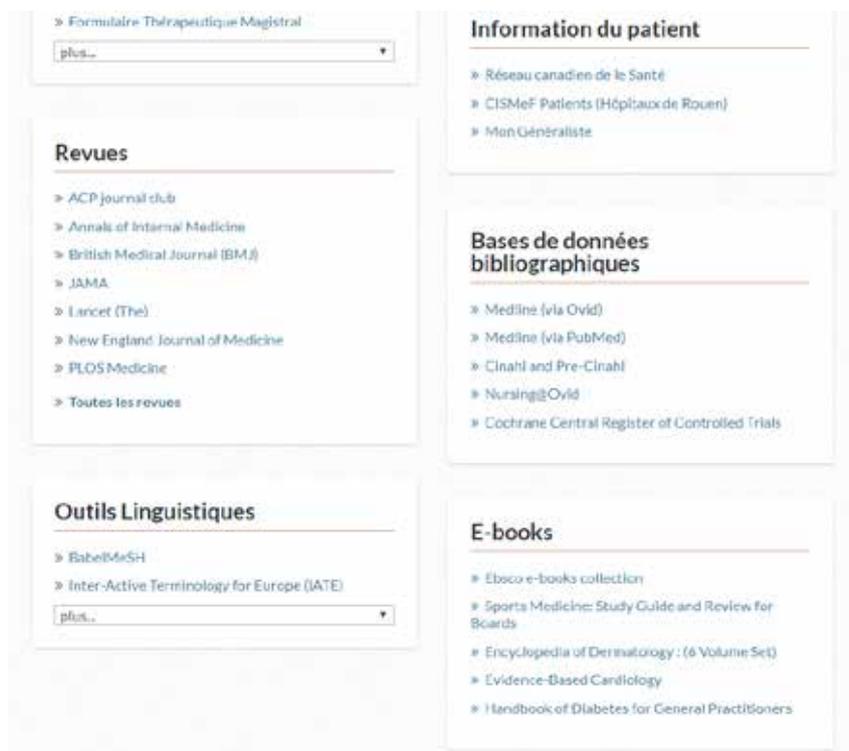
La base de données médicamenteuses américaine Micromedex donne accès à des données de pharmacovigilance et à une interface de recherche d'interactions médicamenteuses très appréciée.

Cybèle donne des informations sur le potentiel tératogène des médicaments mais aussi des plantes, et a été principalement créé pour soutenir la décision thérapeutique durant la consultation.

Essais cliniques en cours

Enfin, via la CDLH, le médecin peut également accéder aux études cliniques en cours en Belgique et à l'international. Ce qui permet de contrôler les éventuels biais de publication (non publication des essais négatifs).

FIGURE 3.



Les dernières ressources de la CDLH sont reprises dans la figure 3 et détaillées ci-dessous.

Revues

La CDLH donne accès à des journaux en « full text » avec la collection EBM Journals et surtout l'abonnement en texte intégral aux cinq plus grands journaux médicaux : British Medical Journal, The Lancet, New England Journal of Medicine, JAMA, et Annals of Internal Medicine.

Information du patient

Des liens vers des informations spécifiques pour le patient sont également proposés : le réseau canadien de la santé, le site mon.généraliste.be et CISMef patients.

Bases de données bibliographiques

Medline est la base de données de la bibliothèque nationale de médecine américaine (NLM). Elle indexe des milliers de journaux médicaux depuis les années 60. Elle est accessible gratuitement par l'interface Pubmed (www.pubmed.org) mais l'accès par Ovid, grâce à des étapes de recherche plus maîtrisées permet de construire une stratégie de recherche plus sensible et/ou précise.

E-books

Le CEBAM est également abonné à une collection de livres en ligne qui permet de compléter ces sources mais dont il faut noter qu'ils n'ont en aucun cas été soumis à une critique d'Evidence Based Medicine.

Afin de faciliter les recherches, des outils linguistiques tels que Babel Mesh et le moteur Cismef.org permettent de traduire les termes médicaux dans différentes langues.

Et aussi ...

Evidence linker

Dans le contexte d'une information centrée sur le patient (3) et directement accessible, le CEBAM Evidence Linker fait partie de la CDLH et s'adresse spécifiquement aux médecins généralistes. Il s'agit d'une fonctionnalité accessible à partir de votre Dossier Médical Informatisé, et qui donne pendant la consultation un accès en ligne immédiat aux guides de pratique clinique pertinents via un lien automatique entre le diagnostic codé en CISP-2 et les guides de pratique clinique s'y rapportant de la SSMG, de Domus Medica, de la NHG, de la BAPCOC, et d'EBM-guidelines. « La bonne information au bon moment : plus de perte de temps pour rechercher la recommandation la plus pertinente ! »

CONCLUSION

En offrant une information validée, fiable et de qualité, la CDLH fait partie des outils qui, à l'avenir, pourra certainement aider le clinicien dans sa prise de décision médicale. Ce type de bibliothèque virtuelle, indépendante du circuit commercial, ne peut cependant exister sans le soutien des services publics mais surtout de ses utilisateurs. Dans un objectif d'amélioration, ces derniers sont d'ailleurs encouragés à tester celle-ci et à partager leurs commentaires.

RÉFÉRENCES

1. Brassil E, Gunn B, M. Shenoy A, Blanchard R. Unanswered clinical questions: A survey of specialists and primary care providers. *Journal of Medical Library Association*. 2017;101:4-11.
2. Kosteniuk JG, Morgan DG, D'Arcy CK. Use and perceptions of information among family physicians: sources considered accessible, relevant, and reliable. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2013;101(1):32-7. Epub 2013/02/14. doi: 10.3163/1536-5050.101.1.006.
3. Schuers M, Griffon N, Kerdelhue G, Foubert Q, Mercier A, Darmoni SJ. Behavior and attitudes of residents and general practitioners in searching for health information: From intention to practice. *International journal of medical informatics*. 2016;89:9-14. Epub 2016/03/17. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.02.003.
4. Cebam Digital Library for Health - L'information médicale pour la pratique clinique, d'un seul clic [cited 2019]. Available from: <https://www.cdih.be/fr/>.
5. Fauquert B. La bibliothèque virtuelle du Centre belge d'Evidence Based Medicine. *Santé conjugée*. 2008;44:56-59
6. Kwag KH, González-Lorenzo M, Banzi R, Bonovas S, Moja LJJomlr. Providing doctors with high-quality information: an updated evaluation of web-based point-of-care information summaries. *Journal of Medical Internet Research*. 2016;18(1).
7. DynaMedPlus®: the next-generation clinical information resource designed to decrease time to answer: EBSCO Industries, Inc; [cited 2019]. Available from: <https://dynamed.com/home/>.
8. Point of Care (EBM) Tools: DynaMed vs. UptoDate: Harrell Health Sciences Library - PennState College of Medicine; [updated Oct 9, 2018]. Available from: <https://harrell.library.psu.edu/clinicaltools>.
9. Prescrire R. Traités de médecine: Et Dynamed? *Revue Prescrire*. 2014;34(369):556.
10. Ebpracticenet - plateforme de référence EBP pour les prestataires de soins belges: EBMPPracticeNet asbl - IVS nv; [cited 2018]. Available from: <https://www.ebpnet.be/fr/Pages/default.aspx>.
11. Cochrane Library - Trusted evidence. Informed decisions. Better health. : John Wiley & Sons, Inc; [cited 2019]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/>.
12. Trip - Turning Research Into Practice: Trip Database Ltd.; [cited 2019]. Available from: <https://www.tripdatabase.com/>.
13. CISMef - Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française: CHU Hôpitaux de Rouen; [cited 2019]. Available from: <http://www.chu-rouen.fr/cismef/>.

AFFILIATIONS

1. Centre Académique de Médecine Générale, Tour Laennec, Avenue Hippocrate 57, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Mme THÉRÈSE LEROY

Centre Académique de Médecine Générale
Tour Laennec
Avenue Hippocrate 57
B-1200 Bruxelles
therese.leroy@uclouvain.be

LES MEILLEURS MÉMOIRES DE RECHERCHE CLINIQUE DE L'ANNÉE 2018-2019 À L'HONNEUR

Le Louvain Médical est heureux de pouvoir publier à nouveau dans cette édition automnale les résumés des 13 meilleurs travaux de recherche des étudiants en fin de formation de Master de Médecine, qui ont été sélectionnés en 2019. Ces travaux concernent des horizons divers et variés. Ils ont été retenus pour leur qualité, leur intérêt et leur rigueur.

Même si ces travaux sont avant tout l'accomplissement des étudiants, ils n'ont pu se concrétiser que moyennant l'implication majeure des promoteurs, lecteurs, membres du jury qui, ensemble, doivent être remerciés pour leur soutien, encouragement et qualité d'encadrement au cours des trois années nécessaires pour réaliser le mémoire.

Cette initiative du Louvain Médical devrait encourager davantage d'étudiants et leurs promoteurs à soumettre pour publication leurs travaux originaux dans notre revue.

Professeur Cédric HERMANS,
Rédacteur en chef de Louvain Médical

Professeur Dominique MAITER,
Président de la commission des mémoires de recherche clinique

Membres de la Commission MRC 2018-2019 :

A. Badaoui
M. Baeck
Ch. Beauloye
E. Bodart
I. Borbath
A. Boschi
P. Bulpa
E. Constant
P. Cornette
O. Cornu
I. De Brauwer
Ph. de Timary

M.-M. Dolmans
Ph. Eucher
D. Gruson
Ph. Hantson
C. Hermans
C. Hubinont
Y. Humblet
A. Ivanoiu
Fr. Jamar
A. Jeanjean
A. Kartheuser
B. Lauwerys

D. Maiter (président)
R. Menten
MC Nassogne
Ch. Pilette
S. Pierard
C. Pirard
A. Poncelet
F. Roelants
Ph. Rombaux
F. Smets
Y. Sznajer
Ch. Vermynen

Comparaison de l'hypnose per-opératoire et de l'hypno-relaxation par réalité virtuelle pré-opératoire dans le cadre de la chirurgie oncologique mammaire

Évaluation de l'impact sur l'anxiété et le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR)

Nathan Piette¹, Christine Watremez²



INTRODUCTION

L'incidence du cancer du sein ne cesse d'augmenter. Cette pathologie représente un réel problème de santé publique. Des avancées thérapeutiques récentes ont été enregistrées mais la problématique des effets secondaires liés aux traitements n'est pas résolue. L'objectif de ce travail est d'analyser plusieurs modalités d'anesthésie dans le cadre de la chirurgie oncologique mammaire. Des études précédentes ont démontré l'intérêt de l'hypnose dans ce contexte.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons collecté les données d'une étude prospective non-randomisée, multi-centrique, approuvée par le comité d'éthique. 181 patientes ont été incluses entre septembre 2016 et octobre 2018 et réparties en 3 groupes en fonction des modalités d'anesthésie : anesthésie générale seule (groupe G), anesthésie générale précédée d'une séance d'hypno-relaxation par réalité virtuelle (groupe R) (Aqua program, Oncomforttm) et hypno-analgésie (groupe H). Afin de limiter l'impact de l'anesthésie locale sur les résultats, les 3 groupes ont reçu une injection de lidocaïne et lévobupivacaïne. Nous avons mesuré différents paramètres pour chaque patient : scores d'anxiété aux jours 0, 1 et 8 via le NCCNDT (National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer) mais aussi des paramètres biologiques comme le NLR (rapport neutrophiles-lymphocytes) et la CRP (C-reactive protein) aux jours 0, 1 et 8.

RÉSULTATS

Les conditions initiales des échantillons sont similaires au J0 (taille, âge, NLR, anxiété, CRP). Au J1, l'anxiété est statistiquement plus faible dans le groupe hypno-analgésie (p-value : 1.874e⁻¹²). Par contre, au J8, les scores d'anxiété sont élevés et non-statistiquement différents entre les différents groupes. Les valeurs de NLR au J1 sont statistiquement plus faibles dans le groupe hypno-analgésie que dans les groupes opérés avec anesthésie générale (p-value : 0,00035). En revanche, aucune différence statistique n'est présente au J8 entre les 3 groupes au niveau du NLR.

CONCLUSIONS

L'inflammation liée au cancer du sein peut exercer un impact négatif sur la qualité de vie (anxiété notamment) des patientes. Les techniques permettant de diminuer cette inflammation peuvent être bénéfiques pour les patientes. Les résultats obtenus suggèrent que l'hypno-analgésie est capable d'influencer le système immunitaire pour limiter l'inflammation et l'anxiété. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats mais l'avenir de l'hypno-analgésie s'annonce prometteur.

Comparison between peroperative hypnosis analgesia and preoperative hypnosis relaxation by virtual reality during breast oncological surgery

Impact on anxiety and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)

BACKGROUND

Breast cancer incidence continues to increase and, thus, constitutes a major public health concern. Scientists are developing new anticancer therapies and trying to decrease the undesirable effects of cancer treatment. This study aims to compare different anesthesia types used during breast cancer surgery. Previous studies have highlighted the impact of hypnosis in this context.

MATERIAL AND METHODS

This was a prospective, non-randomized, multicenter study, approved by our local ethics committee. Overall, 181 non-metastatic breast cancer patients were included between September 2016 and October 2018. The study was divided in three arms. In the first arm, patients underwent oncologic breast surgery under general anesthesia (G). In the second arm, general anesthesia was preceded by a session of hypnosis relaxation (R) mediated by virtual reality (Aqua program, Oncomforttm). In the third arm, the patients underwent breast surgery under hypnosis analgesia (H), along with local anesthesia using lidocaine and levobupivacaine. To decrease the impact of local anesthesia on the measured outcomes, this procedure was added to general anesthesia in the last two arms. Different parameters were measured for each patient: anxiety scales evaluated by the NCCNDT (National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer) on Days 0, 1, and 8; biological parameters like NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio) or CRP (C-reactive protein) measured on Days 0, 1 and 8.

RESULTS

The groups were well-balanced with respect to sample size, age, anxiety, NLR, and CRP. Anxiety scales provided high scores, without any statistical differences, among the three groups on Days 0 and 8. On the contrary, on Day 1, anxiety scales yielded lower scores in the hypnosis analgesia group compared with the two other groups consisting of general anesthesia either alone or with hypnosis relaxation (p-value: $1.874e^{-12}$). The NLR values did not differ between the three groups on Day 0, though they were statistically lower on Day 1 in the hypnosis analgesia arm compared with the two general anesthesia groups (p-value : 0,00035). On Day 8, these variations were no longer statistically different among the three groups.

CONCLUSIONS

Inflammatory reactions associated with breast cancer surgery could exert a negative impact on quality of life, such as via anxiety. On the contrary, interventions associated with a decreased inflammatory reaction could be beneficial for breast cancer patients. This preliminary report suggests that hypnosis analgesia is likely able to modulate the immune system, exerting benefits in this way. While further studies are now required to confirm these encouraging results, it can already be emphasized that the future looks bright for hypnosis analgesia.

AFFILIATIONS

1. UCLouvain
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Anesthésiologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

KEY WORDS ► Peroperative hypnosis, preoperative hypnosis relaxation, virtual reality, breast oncological surgery, breast cancer, anxiety, inflammation, NLR, CRP

Strain longitudinal global du ventricule droit par feature tracking à l'IRM dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Victor Ciocea, Clotilde Roy, Alisson Slimani, Christophe de Meester, Mihaela Amzulescu, Agnès Pasquet, David Vancraeynest, Christophe Beauloye, Jean-Louis Vanoverschelde, Bernhard Gerber, Anne Catherine Pouleur

FR

CONTEXTE

Le strain du ventricule droit apparaît de plus en plus comme un outil sensible et précis pour évaluer la fonction du ventricule droit, et représente un prédicteur puissant de survie chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFReEF). L'impact potentiel du strain du ventricule droit à l'IRM chez les patients à fraction d'éjection préservée (HFpEF) est encore inconnu.

OBJECTIF

Notre objectif est d'analyser le strain longitudinal global du ventricule droit (RV-GLS) à l'IRM chez un groupe contrôle et un groupe de patients HFpEF, et évaluer l'impact pronostique des valeurs obtenues.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Entre janvier 2015 et juin 2017, nous avons prospectivement inclus 100 patients (79 ± 8 ans, 59 % femmes) et 64 contrôles (56 ± 20 ans, 52 % femmes). Tous les sujets ont eu une échographie 2D complète et une IRM en rythme sinusal. Une vue quatre cavités a été analysée par feature tracking 2D pour évaluer le RV-GLS. Les patients HFpEF ont bénéficié d'un suivi concernant la mortalité de toutes causes et la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (événement combiné).

RÉSULTATS

Chez les patients HFpEF, le RV-GLS est significativement réduit par rapport au groupe contrôle ($-14.6 \pm 4.6\%$ versus $-17.0 \pm 3.9\%$; $p=0,007$). En raison de la mauvaise qualité du tracking, 28 contrôles (44%) et 20 HFpEF (20%) ont été exclus de l'analyse. Le log NT-proBNP et le RVEF à l'IRM sont significativement corrélés avec le RV-GLS dans la cohorte entière. Chez les contrôles, RV-GLS est significativement corrélé au LV EDVi mesuré à l'échographie et à l'IRM, et au LVEF et RV EDVi mesurés à l'IRM. L'analyse de régression linéaire multiple a montré que la RVEF à l'IRM et le log NT-proBNP étaient des prédicteurs significatifs du RV-GLS ($p<0.001$ et $p=0.016$ respectivement). Durant une période de suivi moyenne de 17 ± 10 mois, 35 patients HFpEF (44%) ont atteint l'événement combiné (17 décès de toutes causes et 29 hospitalisations pour insuffisance cardiaque). L'analyse de Cox a indiqué que le RV-GLS par IRM n'est pas significativement associé à la mortalité ou aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

CONCLUSIONS

Le RV-GLS évalué par IRM est significativement différent entre le groupe contrôle et le groupe de patients HFpEF, et significativement associé à la fraction d'éjection du ventricule droit et au taux de NT-proBNP. Cependant, dans cette petite cohorte, le RV-GLS n'est pas prédicteur de mortalité ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

MOTS-CLÉS ► Insuffisance cardiaque, fraction d'éjection préservée, HFpEF, ventricule droit, strain, feature tracking, IRM, BNP, contrôles.

Right ventricle global longitudinal strain by cMR feature tracking in heart failure patients with preserved ejection fraction compared to controls

BACKGROUND

Right ventricle (RV) strain has emerged as an accurate and sensitive tool for RV function assessment, becoming a powerful predictor of survival in heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF). The impact of RV strain assessed by cardiac magnetic resonance (cMR) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has been scarcely investigated.

PURPOSE

We sought to analyze the global longitudinal strain of RV (RV-GLS) using cMR in controls and HFpEF patients and analyze its prognostic value.

METHODS

Between January 2015 and June 2017, we prospectively enrolled 100 consecutive patients with HFpEF (79 ± 8 years, 59% women) and 64 controls (56 ± 20 years, 52% women). All patients underwent complete 2D echo and 3Tesla cMR in sinus rhythm. A four-chamber view was analyzed using 2D feature tracking to assess RV-GLS. HFpEF patients were followed-up for a combined outcome end-point consisting of all-cause mortality and first HF hospitalization.

RESULTS

In HFpEF, mean RV-GLS was significantly lower than in controls ($-14.6 \pm 4.6\%$ vs. $-17.0 \pm 3.9\%$; $p=0.007$). Due to poor tracking quality, 28 controls (44%) and 20 HFpEF patients (20%) were excluded from the analysis. Log NT-proBNP and RVEF by cMR were shown associated with RV-GLS in our cohort. In controls, RV-GLS was significantly associated with LV EDVi by echography and cMR, as well as with LVEF and RV EDVi by cMR. Multiple regression analysis showed that RVEF using cMR and NTproBNP ($p<0.001$ and $p=0.016$ respectively) were significant predictors of RV strain. During a mean follow-up of 17 ± 10 months, 35 HFpEF patients (44%) reached the combined outcome (17 all-cause deaths and 29 first HF hospitalizations). Upon Cox analysis, RV-feature tracking by cMR was not significantly associated with the combined outcome end-point.

CONCLUSIONS

RV-GLS assessed by cMR feature tracking significantly differs between controls and HFpEF patients and is significantly associated with RV ejection fraction and NTproBNP level. However, in this small cohort, RV GLS was not associated with poor outcome in HFpEF.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Cardiologie, B-1200 Bruxelles, Belgique.

Qualité de vie postopératoire à long terme suite à une chirurgie de la valve aortique, comparaison de trois interventions : prothèse mécanique, plastie et opération de Ross

Julien Vanderplasschen, Stefano Mastrobuoni, Laurent de Kerchove

FR

INTRODUCTION

Des études récentes ont montré qu'à court et moyen terme, les patients ayant bénéficié de l'implantation d'une prothèse mécanique valvulaire aortique ont une qualité de vie inférieure à celle des patients ayant bénéficié d'une réparation ou d'une intervention de Ross. Ces études suggèrent que chez de jeunes patients, il est préférable de réaliser une réparation ou une intervention de Ross afin de leur offrir une meilleure qualité de vie. L'objectif de ce travail a été de déterminer si les avantages de la réparation et de l'intervention de Ross observés à court et moyen terme se confirment à long terme.

MÉTHODES

Une enquête a été réalisée auprès de 278 patients ayant subi ces interventions entre 2000 et 2010 aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Cette enquête comprenait, entre autres, les questionnaires SF36 et *Valve specific*, ainsi que des questions de *follow-up* relatives aux éventuels événements cliniques, au niveau d'activité et à l'environnement social des patients. Cette procédure a permis d'obtenir un total de 144 dossiers exploitables (groupe I, mécanique : n = 30 ; groupe II, *repair* : n = 62 et groupe III, Ross : n = 52). Vu la présence de différences en préopératoire entre les groupes (groupe I *versus* II et III) pour des facteurs susceptibles d'influencer la réponse à la question posée, un *matching* des données a été réalisé en prenant en compte l'âge opératoire, la classification NYHA et la FEVG. Il a abouti à un total de 44 dossiers comparables (groupe I : n = 22 ; groupe II : n = 12 et groupe III : n = 10). Les données globales (I *versus* II *versus* III) et les données post *matching* (I *versus* II+III) ont ensuite été soumises à des analyses statistiques.

RÉSULTATS

Les résultats obtenus suggèrent que la qualité de vie à long terme consécutive aux interventions de type *repair* et Ross est supérieure à celle résultant de l'implantation d'une prothèse mécanique. Cet avantage en terme de qualité de vie est lié aux résultats suivants. Au niveau du SF36, les patients des groupes *repair* et Ross ont obtenu des scores globaux meilleurs que ceux des patients du groupe mécanique. Il en va de même au niveau de la fonction physique, de la fonction sociale et de la douleur. Les patients du groupe Ross ont également obtenu de meilleurs résultats que les patients du groupe mécanique pour l'énergie, la santé générale et la fonction émotionnelle. Au niveau du questionnaire « *valve-specific* », les résultats sont également en faveur des groupes *repair* et Ross. Ils portent sur la crainte de complications liées à l'anticoagulation, la peur d'une défaillance de la valve aortique et l'appréhension d'une réopération. Nous n'avons pas observé de différences entre les patients des groupes *repair* et Ross.

CONCLUSIONS

Nos résultats confirment les résultats observés à court et moyen terme par d'autres études, à savoir, une meilleure qualité de vie associée à une réparation de la valve aortique ou une intervention de Ross par rapport à l'implantation d'une prothèse mécanique. Les résultats obtenus, les limitations et les perspectives de ce travail sont également discutés.

MOTS-CLÉS ► Chirurgie cardiaque, valve aortique, valve mécanique, réparation valvulaire, intervention de Ross, qualité de vie à long terme.

Long-term quality of life following aortic valve surgery, comparison of three procedures: mechanical prosthesis, plasty, and Ross intervention

INTRODUCTION

Recent studies suggested that at short- and medium-terms following aortic valve surgery, the quality of life of patients would be lower following mechanical prosthesis replacement compared to repair and Ross procedures. These studies suggested that for relatively young patients, the two latter procedures should be favored to confer them the highest possible quality of life. Our present work sought to determine whether these aforementioned observations at short- and medium-terms after surgery are confirmed over the long-term.

METHODS

A survey of 278 patients who underwent these surgical procedures between 2000 and 2010 at the "Cliniques Universitaires Saint-Luc", Brussels, was performed. Our investigation included among others the SF-36 and Valve specific forms, as well as a patient follow-up questionnaire in relation to clinical events, level of activity, and social interactions. This approach resulted in 144 validated patient dossiers (Group I, mechanical prosthesis, n = 30; Group II, repair, n = 62; Group III, Ross procedure, n = 52). Due to the detection of significant pre-operation differences between the groups (Group I versus II and III) for parameters likely to influence the answer to the question raised, a data matching was performed taking into account the age at operation, NYHA classification, and LVEF. This procedure led to 44 comparable dossiers (Group I: n = 22; Group II: n = 12; Group III: n = 10). Global data (I versus II versus III) and post-matching data (I versus II+III) were then analyzed for statistical significance.

RESULTS

Our results suggested that the quality of life at long term after repair and Ross procedures was better than following implantation of mechanical prosthesis. This advantage in term of quality of life was based on the following results. Patients from Groups II and III obtained better scores than those of Group I in the SF-36 form. A similar conclusion was raised for physical activities, social interactions, and pain. Group III patients additionally obtained better results than those of Group I regarding the following parameters: energy, global health; and emotional function. Results pertaining to the valve-specific form were also in favor of repair and Ross procedures. The advantage of the latter procedures was mainly due to the concerns expressed by Group I patients related to undesirable effects of anticoagulation therapy, worries of putative valve defect, and of potential reoperation need. No differences were observed between Groups II and III.

CONCLUSIONS

Our results are consistent with the observations of earlier studies related to the quality of life investigated at short- and medium-terms following aortic valve surgery. These data suggest that the patient quality of life is lower following mechanical prosthesis replacement compared to repair or Ross procedures. The results of the present study, its limitation, and perspectives are discussed in detail in the article.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Chirurgie cardiovasculaire, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Prédiction du risque de déclin fonctionnel sur base de marqueurs transcriptomiques chez des patients hospitalisés âgés de 75 ans et plus

Nathan Gomrée¹, Marie de Saint-Hubert², Florence Chainiaux³, Benoît Bihin⁴

FR

BUT DE L'ÉTUDE

L'objectif de l'étude SENEGENE 2 était d'identifier des marqueurs transcriptomiques permettant de prédire le risque de déclin fonctionnel chez des patients hospitalisés âgés de 75 ans et plus.

MÉTHODES

Des données cliniques et biologiques ont été récoltées auprès de 203 patients recrutés via le service des urgences des Cliniques Universitaires de Mont-Godinne. Une évaluation clinique gériatrique de base a été réalisée (évaluation du déclin fonctionnel au moyen de l'échelle de Katz, évaluation cognitive, évaluation des comorbidités...) et des échantillons sanguins ont été prélevés (mesure de paramètres biologiques, immunologiques et nutritionnels). Un follow-up à 3 mois était prévu pour réévaluer les données cliniques des patients. Pour 96 des 203 patients inclus, les échantillons sanguins récoltés ont été analysés par PCR quantitative (real-time polymerase chain reaction) afin de mesurer le niveau d'expression relatif d'un panel de 44 gènes en lien avec l'immunosénescence.

RÉSULTATS

Les résultats de l'étude montrent que le niveau d'expression des 44 gènes analysés n'est pas statistiquement modifié chez les patients présentant un déclin fonctionnel à 3 mois (perte d'au moins 1 point sur l'échelle de Katz).

CONCLUSION

L'analyse des résultats n'identifie pas de gène pouvant constituer un marqueur du déclin fonctionnel. Le coût de la technologie et la difficulté d'identifier ce qui relève du vieillissement physiologique ou pathologique constituent deux obstacles majeurs à la mise en œuvre d'analyses transcriptomiques telles que celle-ci mais l'intérêt de la transcriptomique en Gériatrie est réel.

Prediction of functional decline risk based on transcriptomic biomarkers in inpatients aged 75 or older

AIM OF THE STUDY

The aim of the SENEGENE 2 study was to identify transcriptomic markers in order to predict functional decline in a population of inpatients aged 75 years and over.

METHODS

Clinical and biological data were collected from 203 inpatients enrolled via the Emergency Department of Mont-Godinne University Hospital. A comprehensive geriatric assessment was performed including functional decline assessment according to the Katz index, cognitive assessment, comorbidity assessment, etc., with blood samples collected to measure biological, immunological, and nutritional markers. A 3-month followup was then set up to reassess the patients' clinical status. Out of the 203 inpatients enrolled, 96 patients underwent quantitative PCR (*real-time polymerase chain reaction* or *qPCR*) carried out on the blood samples collected so that the relative expression levels of 44 genes linked to immunosenescence could be measured.

RESULTS

The study results revealed that the expression levels of the 44 genes were not statistically modified in the patient group exhibiting further functional decline 3 months later (loss of at least 1 point on the Katz index).

CONCLUSION

The result analysis has not been able to identify any gene that could act as a biomarker of functional decline. Although the cost of qPCR technology and the difficulty to distinguish normal from pathological ageing are two major obstacles to performing transcriptomic analysis like this one, it is of note that the role of transcriptomic in Geriatrics should not be underestimated.

AFFILIATIONS

1. UCLouvain, B-1200 Bruxelles
2. CHU UCL Namur, Service de Gériatrie, B-5000 Namur
3. UNamur, Unité de Recherche en Biologie Cellulaire, B-5000 Namur
4. CHU Mont-Godinne Unité de Support Scientifique, B-5530 Yvoir

Etude rétrospective de l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés anticholinergiques et d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer et de leurs associations avec l'évolution du déclin cognitif

Emmanuel Cambier^a, Anne Spinewine^b, Benoit Bihin^c, Didier Schoevaerds^d

FR

RÉSUMÉ

L'objectif de cette étude rétrospective était d'investiguer l'association entre l'utilisation concomitante de médicaments ayant des actions opposées, à savoir des médicaments aux propriétés anticholinergiques et des inhibiteurs d'acétylcholinestérase, sur l'évolution des fonctions cognitives de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Lors de cette étude, nous avons également évalué l'évolution de la charge anticholinergique de patients suivis en hôpital gériatrique de jour sur une période de 18 mois, et ceci en utilisant deux échelles d'évaluation de la charge anticholinergique (ACB et MARANTE).

Parmi les 219 patients de l'étude, 105 (47%) étaient exposés à des médicaments avec des propriétés anticholinergiques, 156 patients recevaient des inhibiteurs d'acétylcholinestérase (ACEi) pour la première fois lors de leur première visite, alors que 63 étaient déjà sous traitement ACEi. Sur base du score MMSE, 117 patients avaient une démence légère et 102 une démence modérée.

Nous avons constaté que le score MMSE des patients, exposés ou non à des anticholinergiques, et recevant des ACEi pour la première fois, augmentait ou restait stable durant les premiers six mois de suivis, reflétant une amélioration ou un maintien des fonctions cognitives. L'effet potentiellement délétère des anticholinergiques a uniquement été observé chez les patients présentant une démence légère et recevant déjà des ACEi avant le début de l'étude. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant les échelles ACB et MARANTE bien que seulement un tiers des médicaments aux propriétés anticholinergiques prescrits chez les patients de l'étude étaient partagés par les deux échelles. Cette étude a également révélé que le pourcentage de patients exposés aux anticholinergiques restait stable, voire augmentait, pendant les 18 mois de suivi. Ceci représente pour le clinicien une réelle opportunité de reconsidérer la prescription de ces médicaments lors du suivi.

Concurrent use of anticholinergic drugs and acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease, and their association with the evolution of cognitive functions : Results from a retrospective study

ABSTRACT

This retrospective study sought to examine the association between anticholinergic load, acetylcholinesterase inhibitor use, and evolution of cognitive functions in patients with Alzheimer's disease. We likewise assessed the evolution of anticholinergic load over an 18-month follow-up period using two different scales (ACB and MARANTE).

Among 219 patients followed-up in a geriatric day hospital, 105 (47%) were exposed to anticholinergic drugs, 156 patients were prescribed acetylcholinesterase inhibitors for the first time at baseline, whereas 63 patients were already under acetylcholinesterase inhibitor therapy at baseline assessment. Based on MMSE scores at baseline, 117 patients had mild dementia and 102 moderate dementia.

We found that in patients receiving acetylcholinesterase inhibitors for the first time, the MMSE scores increased or remained stable during the first 6-month follow-up, even in patients previously exposed to acetylcholinesterase inhibitors. The potentially deleterious effects of anticholinergic exposure were only observed in patients with mild dementia who had been using acetylcholinesterase inhibitors before baseline assessment. Similar results were obtained using either ACB or MARANTE scales despite the fact that only one-third of all anticholinergic drugs reported in this study were shared by the two scales. This study additionally revealed that the anticholinergic load remained stable over the 18-month follow-up. For the clinicians, these data represent a real opportunity to reconsider their prescribing habits for drugs with anticholinergic properties.

AFFILIATIONS

^a Faculty of Medicine, Université catholique de Louvain, Belgium.

^b Pharmacy Department, CHU UCL Namur and Clinical Pharmacy Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Belgium

^c Scientific Support Unit, CHU UCL Namur and Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), University of Namur, Belgium.

^d Department of Geriatric Medicine, CHU UCL Namur, Belgium



Pour vous et pour votre patient FA* diabétique
**la survie est l'objectif
le plus important**



* Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec un ou plusieurs facteurs de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge 75ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.
1. HR 0,80 (95% CI, 0,65-0,99).
2. Bansilal S. et al.; Am Heart J. 2015;170(4):675-682.e8.

Évaluation du PET/CT en fin de traitement à l'ère du PET/CT précoce dans le lymphome de Hodgkin classique en traitement de première ligne

Fiona Bodart, Marc André, André Bosly



INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin classique est une hémopathie maligne curable, en traitement de première ligne, dans plus de 90% des cas aux stades localisés et 80% des cas aux stades avancés. Le PET/CT est devenu la technique d'imagerie essentielle dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique aux stades localisés et aux stades avancés. La réponse métabolique au PET/CT précoce, évaluée par l'échelle en 5 points de Deauville, est un facteur pronostique puissant et indépendant de la survie sans progression et est récemment apparue comme le facteur décisionnel principal pour adapter la stratégie thérapeutique au risque d'échec thérapeutique. Dans ce contexte, notre étude clinique rétrospective avait pour objectif principal d'évaluer le PET/CT en fin de traitement à l'ère du PET/CT précoce et pour objectif secondaire d'évaluer si la réalisation d'un PET/CT en fin du traitement peut être omise en cas de résultat négatif au PET/CT précoce (score de Deauville I-III).

MATÉRIEL ET MÉTHODES STATISTIQUES

Cent patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique diagnostiqué entre 2005 et 2016 compris et pris en charge au CHU UCL Namur sur le site de Mont-Godinne ont été inclus rétrospectivement. La relecture des images de PET/CT (réalisés lors du bilan d'extension initial, après deux à quatre cures de chimiothérapie et en fin de traitement), en utilisant l'échelle en 5 points de Deauville, a permis d'identifier la proportion de patients ayant conservé un résultat négatif au PET/CT en fin de traitement (DS I-III) après avoir présenté un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III) et la proportion de patients réfractaires en fin de traitement (DSV) après avoir présenté un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III). L'analyse de la survie globale et de la survie sans progression, selon la méthode Kaplan-Meier, en fonction des résultats au PET/CT précoce et au PET/CT en fin de traitement, a permis d'apprécier les performances pronostiques du PET/CT précoce et du PET/CT en fin de traitement.

RÉSULTATS

89.4% (N=76/85) des patients présentaient un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III) et 85.6% (N=65/76) d'entre eux conservaient un résultat négatif au PET/CT en fin de traitement (DS I-III). 10.6% (N=9/85) des patients présentaient un résultat positif au PET/CT précoce (DS IV-V) et 44.4% (N=4/9) d'entre eux maintenaient un résultat positif au PET/CT en fin de traitement (DS IV-V). 2.5% (N=1/40) des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique aux stades localisés et 5.6% (N=2/36) des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique aux stades avancés étaient réfractaires en fin de traitement (DS V) après avoir présenté un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III). Après un suivi médian de 69.7 mois, la survie sans progression à 5 ans en cas de résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III) était significativement supérieure à celle en cas de résultat positif au PET/CT précoce (DS IV-V) ($p=0.016$) (PFS à 5 ans de 90% contre 50%) et la survie sans progression à 5 ans en cas de résultat négatif au PET/CT en fin de traitement (DS I-III) était presque significativement supérieure à celle en cas de résultat positif au PET/CT en fin de traitement (DS IV-V) ($p=0.055$) (PFS à 5 ans de 88% contre 49%).

CONCLUSION

Nos résultats montrent que la probabilité de présenter un résultat positif au PET/CT en fin de traitement (DS IV-V) après avoir présenté un résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III) est extrêmement faible, et que les performances pronostiques du PET/CT précoce sont actuellement plus discriminantes que celles du PET/CT en fin de traitement en cas de résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III). La réalisation d'un PET/CT en fin de traitement peut donc être omise en cas de résultat négatif au PET/CT précoce (DS I-III), chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique aux stades localisés et avancés, en pratique clinique. Les résultats obtenus devraient toutefois être confirmés par d'autres études cliniques rétrospectives et par des études cliniques prospectives en raison d'une puissance limitée par la taille de la population étudiée sélectionnée.

MOTS-CLÉS ► Lymphome de Hodgkin classique, PET/CT précoce, PET/CT en fin de traitement, Échelle en 5 points de Deauville, Score de Deauville, [18F]-Fluorodéoxyglucose, Survie globale, Survie sans progression

End-of-treatment PET/CT assessment in the era of using early PET/CT during first-line therapy of classical Hodgkin lymphoma

INTRODUCTION

The classical Hodgkin lymphoma is a curable malignant hemopathy when using first-line therapy in over 90% of localized-stage cases and 80% of advanced-stage cases. The PET/CT has become the essential imaging technique in the management of patients with classical Hodgkin lymphoma at either localized or advanced stages. The early PET/CT metabolic response, assessed by the Deauville 5-point scale, is a powerful and independent prognostic factor in terms of progression-free survival, which was recently revealed to be the main decision factor when adapting the therapeutic strategy while taking into account the risk of treatment failure. Given this context, our retrospective clinical study primarily sought to assess end-of-treatment PET/CT in the era of using early PET/CT and, secondarily, to assess whether end-of-treatment PET/CT could be omitted in the presence of negative results at early PET/CT (Deauville score I-III).

MATERIAL AND STATISTICAL METHODS

Overall, 100 patients with classical Hodgkin lymphoma, diagnosed between 2005 and 2016 and managed at CHU UCL Namur on the Mont-Godinne site, were retrospectively included in the analysis. The rereading of PET/CT images, as performed during initial extension assessment, after two to four cycles of chemotherapy, and at end-of-treatment using the Deauville 5-point scale, enabled us to identify the proportion of patients who preserved a negative result at end-of-treatment PET/CT (DS I-III) whilst presenting a negative result at early PET/CT (DS I-III), as well as the proportion of refractory patients at end-of-treatment (DS V) whilst presenting a negative result at early PET/CT (DS I-III). The analysis of overall survival and progression-free survival by means of the Kaplan-Meier method, according to early PET/CT and end-of-treatment PET/CT results, permitted us to appreciate the prognostic performances of early PET/CT versus end-of-treatment PET/CT.

RESULTS

Overall, 89.4% (N=76/85) of patients exhibited a negative result at early PET/CT (DS I-III) and 85.6% (N=65/76) of them maintained a negative result at end-of-treatment PET/CT (DS I-III), whereas 10.6% (N=9/85) of patients exhibited a positive result at early PET/CT (DS IV-V) and 44.4% (N=4/9) of them maintained a positive result at end-of-treatment PET/CT (DS IV-V). Additionally, 2.5% (N=1/40) of patients with classical localized-stage Hodgkin lymphoma and 5.6% (N=2/36) with classical advanced-stage Hodgkin lymphoma were refractory at the end of treatment (DS V) after presenting a negative result at early PET/CT (DS I-III). After a median 69.7-month follow-up, the 5-year progression-free survival in case of a negative result at early PET/CT (DS I-III) was significantly higher in comparison to a positive result at early PET/CT (DS IV-V) ($p=0.016$) (5-year PFS: 90% versus 50%, respectively), and the 5-year progression-free survival in case of a negative result at end-of-treatment PET/CT (DS I-III) tended to be higher than in case of a positive result at end-of-treatment PET/CT (DS IV-V) ($p=0.055$) (5-year PFS: 88% versus 49%).

CONCLUSION

Our results clearly show that the probability of presenting a positive result at end-of-treatment PET/CT (DS IV-V) after presenting a negative result at early PET/CT (DS I-III) is extremely low, and that the prognostic performances of early PET/CT are currently more discriminating than those of end-of-treatment PET/CT in case of a negative result at early PET/CT (DS I-III). In clinical practice, performing an end-of-treatment PET/CT can therefore be omitted in the presence of a negative result at early PET/CT (DS I-III) in patients with classical Hodgkin lymphoma, either at localized or advanced stages. The results obtained should, however, be further confirmed by other retrospective clinical studies and, even more importantly, by prospective clinical studies, owing to our study's limited power due to the studied population's size.

AFFILIATIONS

CHU UCL Namur Site de Mont-Godinne, Service d'Hématologie et Service de Médecine nucléaire, avenue G. Thérassé 1, B-5530 Yvoir

KEY WORDS ► Classical Hodgkin lymphoma, early PET/CT, end-of-treatment PET/CT, Deauville 5-point scale, Deauville score, [18F]-fluorodeoxyglucose, overall survival, progression-free survival

Étude du profil lymphocytaire en situation de rechute précoce et tardive après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Pierre-Yves Sansen, Carlos Graux



INTRODUCTION

Le risque de rechute post-allogreffe de moelle dans un contexte de leucémie myéloïde aiguë (AML) varie entre 35 et 45% selon différentes variables considérées, et dépasse 50% dans le cas des syndromes myélodysplasiques (MDS). Une immunité anti-tumorale déficiente, au cœur d'interactions immunologiques complexes, en constitue l'une des causes majeures. Nous nous sommes intéressés au profil lymphocytaire de patients ayant rechuté après allogreffe de moelle dans un contexte d'AML ou de MDS ainsi qu'à des variables cliniques précises afin d'établir d'éventuelles corrélations clinico-biologiques. Cette analyse fait suite au protocole « DLI-Vidaza » ayant testé l'efficacité du Vidaza + DLI chez des patients rechuteurs, dont elle constitue en partie l'objectif tertiaire.

MÉTHODES

Pour ce faire, les prélèvements de 48 patients inclus dans l'étude DLI-Vidaza ainsi que de 9 patients rechuteurs tardifs hors-protocole ont été analysés par cytométrie en flux. L'analyse ciblait 35 populations lymphocytaires d'intérêt. 1/ Les lymphocytes régulateurs totaux (CD4⁺ FOXP3⁺) ainsi que les sous-populations définies par le couple CD26/CD39 (A/ mémoires CD45RO⁺ : CD26+CD39- (M1), CD26+CD39+ (M3), CD26-CD39+ (M4), CD26-CD39- (M2) ; B/ naïves CD45RA⁺ : CD26+CD39- (N1), CD26+CD39+ (N3), CD26-CD39+ (N4), CD26-CD39- (N2)) ; 2/ Les lymphocytes CD8⁺ totaux, CD28⁺, CD26+CD28⁺ et CD26+CD28⁻ ; 3/ Les lymphocytes CD4⁺ conventionnels et 4/ Les NKC. Dix variables cliniques d'intérêt ont été sélectionnées sur base de leur impact sur le profil lymphocytaire : l'âge et le genre du donneur/receveur, le régime de conditionnement pré-greffe (MA vs RIC), l'utilisation d'ATG, le matching HLA, le sex mismatch, le statut précoce ou tardif de la rechute, greffe

apparentée (R) vs non apparentée (UR). Trois « outcomes » cliniques ont par ailleurs été analysés (survie, GvHD et infections post-inclusion). Un test ANOVA de comparaison de moyennes ainsi qu'une analyse multivariée par MANOVA ont été employés pour établir les corrélations clinico-biologiques. Des méthodes annexes de visualisation par density plot et technique d'ACP (analyse en composantes principales) ont permis la visualisation des résultats statistiques. La méthode de Cox a permis le design de courbes de survie et la définition des hazard ratio (HR).

RÉSULTATS

Des dix variables cliniques testées, le statut de rechute tardive (> 12 mois) semble impacter le plus la répartition des sous-populations lymphocytaires (p-value = 0,00009). Les autres variables ne paraissent pas présenter d'impact significatif. Les patients rechuteurs tardifs montrent un taux de LyT FOXP3⁺ globalement plus bas. En ce qui concerne l'occurrence de GvHD et d'infections post-greffe, nous ne sommes pas parvenus à montrer une association avec le profil lymphocytaire constaté à la rechute, même si les populations régulatrices naïves N1/N2 tendent à être associées aux complications infectieuses (p-value = 0,015). L'analyse de la survie a par ailleurs révélé une association significative entre le ratio M4/M1 à la rechute et la survie post-rechute (p-value = 0,028). Les patients présentant un ratio M4/M1 élevé semblent en effet présenter une moins bonne survie comparativement aux patients avec un ratio plus bas (HR = 2,08). Des analyses supplémentaires sont nécessaires afin de préciser le rôle des populations mémoires dans la rechute post-greffe et leurs impacts sur les événements cliniques.

MOTS-CLÉS ► Leucémie myéloïde aiguë (LMA), syndrome myélodysplasique, immunité anti-tumorale, cytométrie de flux, greffe de moelle osseuse

Analysis of lymphocytes subpopulations in relapsed AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation

INTRODUCTION

Risk of relapse following allo-HSCT in AML management varies from 35 to 45%, exceeding 50% for myelodysplastic disorders (MDS). A defective anti-tumoral immunity, in link with complex immunological interactions, is one of the major factors implicated in relapse. We focused our research work on the lymphocytes of patients who relapsed following allo-HSCT, performed for either AML or high-risk MDS, and on specific clinical variables, with the aim to investigate potential clinico-biological correlations. This is a post-hoc analysis of the DLI-Vidaza study wherein the effectiveness of DLI + Vidaza in relapsing patients following alloSCT was investigated.

METHODS

To perform our analysis, samples from 48 patients included in the DLI-Vidaza study and from nine out-of-protocol patients who lately relapsed were analysed using flow cytometry. Thirty-five lymphocyte populations of interest were selected. 1/ Total regulatory T cells (CD4+ FOXP3+) and regulatory T cells divided by the CD26/CD39 markers (A/ memory (CD45RO+): CD26+CD39- (M1), CD26+CD39+ (M3), CD26-CD39+ (M4), CD26-CD39- (M2); B/ naives (CD45RA+): CD26+CD39- (N1), CD26+CD39+ (N3), CD26-CD39+ (N4), CD26-CD39- (N2)); 2/ Total CD8+ lymphocytes, CD28+, CD26+CD28+ et CD26+CD28-; 3/ Conventional CD4+; 4/ NKC. We focused on 10 clinical variables to study their impact on the distribution of lymphocytes: donor/ recipient age, graft conditioning regimen (MA vs. RIC), ATG use, HLA matching, gender mismatch, early/late relapse, and related (R) vs. unrelated (UR) donor. Three clinical outcomes were additionally considered (survival, GvHD, and infections).

An ANOVA and a MANOVA tests were employed to perform correlations between lymphocyte distributions and the selected clinical variables. Supplementary methods, such as density plot and PCA, were used to better visualize the statistical results. Cox's method enabled us to define survival curves and hazard ratios (HR).

RESULTS

Based on the ten variables tested, late relapse was shown to be the factor the most linked to lymphocyte distribution (p-value = 0.00009). The other variables were not likely to exert a significant impact on lymphocyte profiles. Patients who relapsed late exhibited mainly decreased FOXP3+ lymphocyte levels. Concerning GvHD and infection occurrences, we were unable to identify any association, even though naïve regulatory N1/N2 cells tended to be more associated with infectious complications (p-value = 0.015). On the other side, survival analyses revealed a significant association between the M4/M1 ratio and survival (p-value = 0.028). Patients with high M4/M1 ratios were likely to exhibit a higher mortality risk than those with low M4/M1 ratios (HR of 2.08). Complementary analyses are now required to better understand the exact role of M regulatory populations with respect to clinical events and relapse following allo-HSCT in the management of AML and high-risk MDS.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, 1200 Bruxelles

La chirurgie transsphénoïdale pour la maladie de Cushing : résultats de 20 ans d'expérience monocentrique

Camille Brichard¹, M.D. ; Emmanuel Costa¹, M.D. ; Edward Fomekong¹, M.D.; Dominique Maiter², M.D., Ph.D. ; Christian Raftopoulos¹, M.D., Ph.D.

FR

INTRODUCTION

La maladie de Cushing se définit comme une sécrétion excessive, chronique, et inappropriée d'ACTH (adrénocorticotropine) d'origine hypophysaire, qui résulte d'une tumeur bénigne des cellules corticotropes de l'antéhypophyse. Il s'agit de la cause la plus fréquente de syndrome de Cushing endogène de l'adulte.

BUTS DE L'ÉTUDE

Cette étude a eu pour but d'évaluer, pour cette pathologie précise, les résultats des chirurgies trans-sphénoïdales sous microscopie et neuronavigation aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Nous avons également évalué l'influence de notre stratégie chirurgicale sur les taux de rémission et la fonction hypophysaire sur le long terme.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons analysé de manière rétrospective les données disponibles concernant les 71 patients opérés par chirurgie trans-sphénoïdale dans le cadre d'une maladie de Cushing aux cliniques universitaires Saint-Luc entre 1996 et 2017. Les patients sont considérés en rémission lorsqu'on observe une normalisation des taux de cortisol plasmatique, de la cortisolurie de 24h, ou encore le besoin continu d'une substitution par hydrocortisone, et ceci durant une période de minimum 12 mois après la chirurgie.

RÉSULTATS

Le taux global de rémission, après une ou plusieurs chirurgie(s) si cela s'est avéré nécessaire, est de 83% (59 patients sur 71). Nous avons obtenu de meilleurs résultats pour les macro-adénomes avec un taux de 92.3%. Une période de rémission d'un an après une première chirurgie est associée, indépendamment du nombre de récidives

et de réinterventions chirurgicales, à un taux de rémission final de 95%. A contrario, lorsque la première intervention ne permet pas au patient d'entrer en rémission, même en réitérant la chirurgie afin de tenter de compléter le geste, le taux de rémission final n'est que de 36% (p-value <0,01). La cortisolémie matinale au 1er jour post-opératoire est significativement plus basse chez les patients du groupe en rémission (p-value <0,01). Néanmoins, parmi ce sous-groupe précis de patients, un faible échantillon présente une cortisolémie post-opératoire directe élevée (noneffondrée). Il s'agit principalement des patients chez qui le diagnostic a été réalisé plus tardivement. Enfin, nous obtenons dans notre cohorte un faible taux d'hypopituitarisme sur le long terme (9.7%).

CONCLUSION

La chirurgie trans-sphénoïdale est une méthode sûre et efficace de traiter la maladie de Cushing, permettant d'obtenir des taux globaux de rémission de 83%, et atteignant 92% pour les macro-adénomes. Une période de rémission après une première chirurgie est un facteur de bon pronostic et est corrélée avec un taux de rémission final de 95%, quel que soit le nombre de récidives. A contrario, lorsque la première chirurgie ne permet pas d'entrer en rémission, le taux de rémission final atteint seulement 36%. Bien qu'une valeur effondrée de cortisol plasmatique au jour 1 post-opératoire soit le meilleur marqueur précoce de rémission, une faible minorité de patients, qui se sont pourtant avérés rester en rémission sur le long terme, présentaient une cortisolémie élevée (ou plutôt non effondrée) en post-opératoire direct. Ceci peut plaider pour l'hypothèse d'une hyperplasie surrénalienne secondaire à une stimulation prolongée et expliquant une sécrétion autonome résiduelle, en l'absence de stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. Notre approche chirurgicale ciblée, sous microscopie et guidée par neuro-navigation, préférant toujours l'option d'une adénomectomie sélective, nous permet d'obtenir de faibles taux de complications et plus particulièrement d'hypopituitarisme, tout en gardant des taux de récurrence comparables à ceux retrouvés dans la littérature.

Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a single-center experience over 20 years

BACKGROUND

Cushing's disease (CD) is an endocrine disorder resulting from hypersecretion of adrenocorticotrophin hormone (ACTH) by a pituitary tumor. It is the most common cause of endogenous Cushing syndromes (CS).

AIMS OF THE STUDY

We investigated the outcome of patients who underwent microscopic-navigated transsphenoidal surgery (MN-TSS) for CD in our center, Saint-Luc Hospital (UCL Brussels), as well as the impact of our surgical strategy on remission rate and pituitary function.

PATIENTS AND METHODS

We retrospectively reviewed data from 71 consecutive CD patients (13 macroadenomas, 41 microadenomas, and 17 non visible adenomas) who underwent neuronavigation-assisted transsphenoidal surgery (TSS) in Saint-Luc Hospital between 1996 and 2017. Diagnosis was made using standard endocrinological criteria according to recent studies. True remission at follow-up was defined as normal fasting cortisol level, normal 24-hour urinary free cortisol (UFC), or continued need for hydrocortisone replacement for one-year post-surgery follow-up.

RESULTS

The overall remission rate (after one or more MN-TSS if needed) for our cohort was 83.1% (59 out of 71 patients). The highest remission rate was found in macroadenomas (92.3%), closely followed by microadenomas (85.4%) and non-visible adenomas (70.6%). Of the 12 patients who were

not in remission following repeated surgery, second-line therapies were chosen: Six patients underwent bilateral adrenalectomy, two were treated using radiotherapy, and four stabilized upon cortisol synthesis inhibitor (CSI) therapy. Successful first MN-TSS correlated with a high final remission rate of 95%, regardless the number of recurrences. On the other way, failed first TSS (persistent disease) correlated with a low final remission rate of 36% (p-value <0.01).

Although Day 1 cortisol levels were significantly lower in patients with long-term remission, high levels were still observed in a few patients, especially those with CD for many years. We found a low rate of postoperative pituitary long-term hypofunction (9.7%).

CONCLUSION

MN-TSS is a safe and effective procedure for CD management, enabling remission rates up to 83%, reaching even 92% for macroadenomas. One-year remission period after a first surgery was revealed correlating with a final remission rate of 95%, regardless the number of recurrences, whereas failed first MN-TSS correlated with a low final remission rate (36%). Although Day 1-morning cortisol value was shown to be the most significant predictor of long-term remission, in some patients with CD for many years, high cortisol levels were observed in the postoperative early days, likely due to secondary adrenal hyperplasia. Our focused approach, with microscope navigation, favoring selective adenomectomy as far as possible, has resulted in low rates of postoperative pituitary hypofunction, with a recurrence rate comparable to that reported in the scientific literature.

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

1. Service de Neurochirurgie
2. Service d'Endocrinologie

KEY WORDS ► Transsphenoidal surgery, Cushing's disease, hypercorticism, cortisol, ACTH, macroadenoma, microadenoma, remission

Apport de la plateforme de posturographie dynamique computerisée Multitest® et de son logiciel PosturoPro® dans l'analyse des paramètres permettant de distinguer un comportement normal, pathologique d'origine vestibulaire et aphysiologique

Marie Warnier, Michel Debue, Naima Deggouj



INTRODUCTION

Les troubles de l'équilibre sont multifactoriels et leur prise en charge nécessite une évaluation exhaustive. Le système vestibulaire joue un rôle essentiel dans le contrôle postural. Certains patients tentent parfois d'imiter ce qu'ils supposent être de l'instabilité posturale. Il est donc important de pouvoir l'attribuer, ou non, à une origine vestibulaire. Cette exploration peut être réalisée, en complément du bilan clinique classique, par la posturographie dynamique computerisée.

OBJECTIF

L'objectif de notre travail consiste à établir des caractéristiques posturographiques permettant de distinguer un contrôle postural observé chez un patient atteint d'un déficit vestibulaire de celui rencontré chez un sujet sain et chez un sujet dont le contrôle postural est volontairement perturbé (dit aphysiologique).

MÉTHODOLOGIE

Nous avons choisi de travailler avec la plateforme de posturographie dynamique computerisée Multitest Framiral®. Cet outil analyse la contribution de chaque système sensoriel dans le contrôle postural à travers le test d'organisation sensorielle (SOT). Deux paramètres ont été étudiés dans chacune des six conditions du SOT : l'indice d'instabilité posturale (IIP) et le pourcentage de points de Hausdorff antéro-postérieurs. Notre travail rétrospectif a porté sur un échantillon de 45 patients, âgés entre 18 et 50 ans, ayant bénéficié d'une exploration sur plateforme en plus de la mise au point par des tests vestibulométriques. Parmi les 45 patients, 37 présentaient

une atteinte vestibulaire périphérique unilatérale aiguë et 8 une atteinte vestibulaire bilatérale. Ce groupe de patients a été comparé à un échantillon de 30 sujets normaux et 48 sujets simulateurs, âgés entre 18 et 30 ans, extraits d'une étude précédente. D'autre part, des sous-groupes ont été extraits du groupe pathologique en fonction du résultat normal ou pathologique des tests vestibulométriques et ont été comparés au groupe contrôle.

RÉSULTATS

Nous observons un *pattern* vestibulaire sur la plateforme qui caractérise le groupe pathologique. Il est associé à une préférence visuelle dans les atteintes vestibulaires unilatérales aiguës et à une dépendance visuelle dans les atteintes vestibulaires bilatérales. De plus, l'analyse de notre échantillon pathologique met en évidence l'existence d'une corrélation entre le contrôle postural et les résultats des tests vestibulométriques. Par ailleurs, une instabilité importante dans les conditions A (plateforme stable, yeux ouverts) et B (plateforme stable, yeux fermés) du SOT a été observée dans le groupe aphysiologique. Pour finir, plusieurs valeurs seuils ont été établies pour les IIP et le pourcentage de points de Hausdorff permettant, d'une part, la distinction entre un comportement normal et pathologique, et d'autre part, la distinction entre un comportement pathologique et aphysiologique.

CONCLUSION

La posturographie dynamique computerisée est un outil complémentaire pertinent dans l'investigation de la mise au point d'une instabilité.

MOTS-CLÉS ► Posturographie, déficit vestibulaire, Equitest®, Framiral®, équilibre, atteinte vestibulaire périphérique unilatérale aiguë, atteinte vestibulaire bilatérale

Usefulness of the computerized dynamic posturography platform in the analysis of parameters enabling the distinction between normal behavior, pathological behavior of vestibular origin, and non-physiological behavior

INTRODUCTION

The multitude of underlying diseases responsible for balance disorders requires an exhaustive assessment. The vestibular system constitutes a critical postural control mechanism. Of note, a certain number of patients may simply feign balance disorders. Balance control can be investigated through clinical assessment and by using computerized dynamic posturography, which provides a more global insight into the patient's ability to maintain equilibrium.

OBJECTIVE

Our study sought to 1) identify posturographic patterns in normal subjects, patients suffering from a vestibular disorder, and malingers ("non-physiologic" response) and to 2) establish clinical measures enabling us to differentiate among these three groups.

METHODOLOGY

In this study, the computerized dynamic posturography platform Multitest® from Framiral® was used through its Sensory Organisation Test (SOT). The data were analyzed in order to establish values for two parameters, namely postural instability index (IIP) and Hausdorff frequency, and to assess their diagnostic accuracy for documenting normal, non-physiological, or pathologic performances. Overall, 45 patients, 18- to 50-year-olds, attested by vestibulometric tests were compared to a control group made of 30 healthy

participants (18 to 30 years old) and to a non-physiological group made of 48 malingers (18- to 30-year-olds) with their diagnosis established in a previous study. In addition, subgroups were extracted from the pathological group according to normal or pathological outcome of the vestibulometric tests and compared to the control group.

RESULT

The vestibular pattern was observed in patients with ongoing vestibular system dysfunction. Patients with a recent unilateral peripheral vestibular deficit exhibited an increased rely on visual information, whereas a visual-dependent pattern was observed in patients with bilateral peripheral vestibular deficits. Moreover, correlations were established between vestibulometric tests and platform results. Besides, malingers performed significantly worse on a subtest A (stable platform with eyes open) and subtest B (stable platform stable with eyes closed). Results showed quantitative values useful for confirming a balance abnormality caused by a vestibular disorder (acute unilateral vestibular loss or bilateral vestibular hypofunction) or a non-physiological performance.

CONCLUSION

Computerized dynamic posturography proves to be a useful and complementary tool for assessing balance disorders.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint Luc, Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, 1200 Bruxelles

KEY WORDS ▶ Posturography, vestibular dysfunction, acute vestibular syndrome, Equitest®, Framiral®, balance, unilateral vestibular dysfunction, bilateral vestibular dysfunction.

Traitement de la surcharge en fer post-transfusionnelle chez les patients pédiatriques en rémission de cancer

Marine Ponchon, Maëlle de Ville de Goyet, Bénédicte Brichard



INTRODUCTION

La surcharge en fer post-transfusionnelle est une complication fréquente chez les patients pédiatriques en rémission de cancer. Actuellement, aucun traitement de déplétion ferrique n'a été initié chez ces patients, hormis chez les patients greffés.

MÉTHODE

Seize patients présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle survenue dans le décours de leur traitement pour une tumeur solide, une leucémie, ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques diagnostiquée avant l'âge de 18 ans, ont été inclus prospectivement dans un programme de phlébotomies, ayant pour objectif l'atteinte d'une ferritinémie inférieure à 500 µg/L.

RÉSULTATS

Huit patients ont atteint une ferritine sérique inférieure à 500 µg/L. La ferritine moyenne a baissé de 1262 µg/L à 367 µg/L, ce qui représente un déclin de $67,05 \pm 10,72$ % par rapport à la valeur initiale. Ils ont eu 7 ± 4 phlébotomies. Le nombre de phlébotomies est fortement corrélé au volume de sang transfusé ($r = 0,65$; $p = 0,009$) et à la ferritinémie initiale ($r = 0,88$; $p = 0,000014$).

CONCLUSIONS

Les phlébotomies sont efficaces et bien tolérées chez les patients pédiatriques en rémission de cancer. Le nombre de phlébotomies nécessaire pour obtenir une normalisation de la ferritinémie est fortement corrélé à la ferritinémie initiale et au volume de sang transfusé.

MOTS-CLÉS ► Surcharge en fer post-transfusionnelle, phlébotomie, ferritinémie, saturation de la transferrine, pédiatrique, cancer, leucémie, greffe de cellules souches hématopoïétiques, volume de sang transfusé, étude prospective

Post-transfusional iron overload treatment in childhood cancer survivors

BACKGROUND

Transfusional iron overload is a common complication encountered in childhood cancer survivors. To date, no iron overload treatment has been initiated in these patients, except for hematopoietic stem cell transplanted patients.

METHODS

Overall, 16 patients with transfusional iron overload having occurred upon their treatment course for solid tumor, leukemia, or hematopoietic stem cell transplantation, diagnosed before the age of 18 years, were included prospectively in a phlebotomy program, aimed at achieving serum ferritin levels $<500\mu\text{g/L}$.

RESULTS

In total, eight patients achieved serum ferritin levels $<500\mu\text{g/L}$. Mean ferritin decreased from $1262\mu\text{g/L}$ to $367\mu\text{g/L}$, with a decline of $67.05\pm 10.72\%$ from baseline. These patients underwent 7 ± 4 phlebotomies, with the phlebotomy number strongly correlating with both the total volume of red blood cells transfused ($r = 0.65$, $p = 0.009$) and initial serum ferritin level ($r = 0.88$, $p = 0.000014$).

CONCLUSIONS

Phlebotomies are effective and well-tolerated in childhood cancer survivors. The number of phlebotomies required to achieve serum ferritin normalization strongly correlates with both initial serum ferritin and total volume of red blood cells transfused.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'hématologie et oncologie pédiatrique

KEY WORDS ► Post-transfusional iron overload, phlebotomy, ferritin, transferrin saturation, pediatric, cancer, leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, transfused blood volume, prospective study



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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

Phagothérapie : fondements, usages, limites et perspectives

Brieuc Van Nieuwenhuyse, Olga Chatzis, Patrick Soentjens, Alan Fauconnier, Etienne Sokal, Raymond Reding, Dimitri Van der Linden



Les infections bactériennes sont une cause majeure de mortalité et de morbidité après une transplantation hépatique. La plupart de ces infections survient dans les trente jours postopératoires. La patientèle de transplantation hépatique pédiatrique aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) provient majoritairement de pays non-membres de l'Union Européenne, et ces enfants sont fréquemment porteurs de bactéries antibiorésistantes au niveau du tube digestif.

L'émergence d'antibiorésistances chez les bactéries est un phénomène en constante augmentation, qui cause une morbidité-mortalité spécifique. Il touche toutes les bactéries, classes d'antibiotiques et régions du monde à divers degrés. De plus, l'arsenal antibiotique disponible pour traiter ces infections multirésistantes est de plus en plus réduit. Une recherche d'alternative aux antibiotiques est plus que nécessaire.

L'une de ces alternatives est la phagothérapie. Elle consiste à administrer certains types de virus bactériophages (ou « phages ») – virus omniprésents dans la nature où ils sont les « prédateurs » naturels des bactéries – à des fins bactériolytiques. Bien que découverte il y a plus de cent ans, la phagothérapie a été peu étudiée en Occident jusqu'au début du XXI^e siècle, pour des raisons complexes. Elle a connu un regain d'engouement récent face à la problématique d'antibiorésistance. Les phages possèdent des caractéristiques structurales, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inédites et encore incomplètement connues, et leur utilisation doit tenir compte de ces spécificités autant que possible. Leur innocuité est solidement documentée. En effet, la littérature ne recense aucun effet indésirable imputable à leur administration à notre connaissance.

La littérature occidentale récente évaluant son efficacité *in vitro* et *in vivo* s'étoffe chaque jour. La plupart des résultats sont encourageants mais appellent des essais cliniques plus larges, rares jusqu'ici. En effet, la faisabilité de tels essais cliniques en Europe est limitée par le cadre réglementaire actuel. Celui-ci est complexe et en permanente évolution.

Une législation belge permet depuis peu l'usage de préparations magistrales de phages sous conditions, mais pas au sein d'essais cliniques. Notre projet de décolonisation digestive d'enfants en attente de transplantation hépatique, considéré comme essai clinique, n'a donc pas pu être validé. Il pourrait l'être à moyen terme grâce à plusieurs pistes que nous investiguerons prochainement.

À titre compassionnel, l'article 37 de la déclaration d'Helsinki a permis deux phagothérapies aux CUSL entre 2018 et 2019 : un cas d'ostéomyélite chronique avec application de phages *in situ* anti-*Staphylococcus aureus*, et un cas d'infection hépatique et systémique traitée par phages intraveineux et *in situ* anti-*Pseudomonas aeruginosa*. Le deuxième cas constitue probablement la phagothérapie IV la plus longue rapportée chez l'enfant (86 jours). L'analyse des résultats de ces deux cas est délicate pour plusieurs raisons, notamment l'utilisation concomitante d'antibiotiques. Une seconde raison plus complexe tient du choix de postulats thérapeutiques potentiellement incompatibles avec certaines propriétés des phages, notamment l'étranglement de leur spectre d'effet bactéricide. Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

La compréhension de la biologie des phages, de leurs effets dans l'organisme, et des mécanismes d'émergence de résistances bactériennes aux phages (BPR) est en pleine expansion. Certaines zones grises persistent, notamment concernant la manière de gérer et de prévenir les BPR en pratique clinique, ainsi que concernant la compréhension des interactions entre phages et système immunitaire. De nombreuses recherches récentes ont par ailleurs ouvert la porte à d'autres applications originales sur le plan infectiologique, gastroentérologique, immunologique et oncologique, entre autres.

MOTS-CLÉS ► Bactériophage, phage, phagothérapie, antibiorésistance, antibiotique, bactéries multirésistantes, portage bactérien intestinal asymptomatique, transplantation hépatique, pédiatrie.

Phagothérapie: principes, usages, limitations, and perspectives

Post-operative bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality in patients undergoing liver transplantation. Most of these infections occur upon the first 30 days post-transplantation. Most children undergoing liver transplant at the CUSL originate from outside of the European Union, and many of them carry antibiotic-resistant bacteria in their digestive tract.

Antibiotic resistance mechanisms emerging within bacteria is an ever-growing phenomenon. It is observed for every antibiotic class, in every bacterial class, and in every country at various degrees. Along with the decrease in newly available antibiotics, this has led to the emergence of bacterial infections that cannot be cured with any of the antibiotics currently available. Such situations carry specific morbidity and mortality risks. We, therefore, urgently need alternatives to antibiotics for managing these cases.

Phage therapy is one of them. It consists in administering bacteriophage viruses to kill infectious bacteria. Called “phages” in short, these are viruses that grow in every ecosystem on the planet, acting as bacteria’s natural predators. Although first described more than a century ago, this therapy has elicited little interest in the “Western” science world, for complex reasons. In the light of the aforementioned antibiotic resistance problematic, this therapy has recently regained some interest. Phages exhibit peculiar structures, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and they must be administered accordingly. The safety of their use has been universally reported so far. To our knowledge, there is no evidence at all in the entire accessible literature of undesirable effects linked to their administration.

Phage therapy’s efficiency has been increasingly studied by the Western scientific community in recent years. While most results appear encouraging, they call for confirmation by larger clinical trials, which remain scarce to this day.

Carrying out such trials proves to be a difficult task in the present state of phage regulation in Europe. These regulations are complex and in permanent change. The Belgian law has recently approved the use of magistral phage preparations under certain conditions, yet not in clinical trials. Our initial project of ours, aimed at eradicating the digestive carriage of specific bacteria in children awaiting liver transplant at the CUSL, was considered a clinical trial by the FAMHP and as such, has not been able to obtain validation as of now. We plan to shortly explore two possible solutions in order to change the given context.

Article 37 of Helsinki’s declaration has permitted two compassionate uses of phage therapy at the CUSL between 2018 and 2019. One case of chronic osteomyelitis with in situ anti-*Staphylococcus aureus* phages, and another case of hepatic and systemic infection treated by intravenous and in situ anti-*Pseudomonas aeruginosa* phages. With its 86 days, the latter case is, to our knowledge, the literature’s longest reported intravenous phage therapy administered to a child. Analysis of the results has proven suboptimal for various complex reasons, with antibiotic co-medication as one of them. Another could be the assumption of therapeutic postulates that do not take phages’ limits fully into account, as for example, their specifically narrow spectrum of bactericidal effects.

Phages’ biological aspects, in vivo effects, and bacterial phage resistance (BPR) mechanisms are becoming increasingly well understood. Some grey areas still persist and are awaiting further knowledge though, like BPR’s clinical implications and phage - immune system interactions. These areas are currently undergoing further investigation, whereas, in the meantime, several recent research groups have been thinking outside the box, unveiling new fields of potential phage use in infectiology, gastroenterology, immunology, and oncology, *inter alia*.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Pédiatrie, avenue Hippocrate 10, B1200 Bruxelles

KEY WORDS ► Bacteriophage, phage, phage therapy, antibacterial resistance, antibiotic, multi-drug-resistant bacteria, superbug, bacterial intestinal asymptomatic carriage, liver transplant, pediatrics.

▼ 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, 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'un 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, cholestyryte, rash, prurit, lipodystrophie acquise, fréquence cardiaque augmentée. Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique, pancréatite (y compris pancréatite nécrosante), œdèmes 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 froidure 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 lipodystrophie) 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'événements 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® 1 fois par jour¹

Taking progress a step further

avec supériorité confirmée vs insuline glargine U100 chez les patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous insuline basale sur les paramètres HbA_{1c}, poids et hypoglycémie.^{1,2*}

Maintenant aussi
REMBOURSÉ après
AR **GLP-1** †

Xultophy®

insulin degludec /liraglutide
[rDNA origin] injection

Réduction
de l'HbA_{1c}
1.8% vs 1.1%^{1,2†}

Perte de poids
et différence de
3,2 kg^{1,2†}

Hypoglycémie
57% en moins^{1,2†}

Une intensification simple combinant insuline dégludec et liraglutide dans 1 stylo¹



changing
diabètes®

novo nordisk®

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'un 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

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-Hernandez 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 inadéquate sous insuline glargine U100 (20-50U) et metformine (≥ 1500 mg/dl) avec une HbA_{1c} comprise entre 7% et 10% et un indice de masse corporelle de 40 ou moins. Randomisation 1 : insuline dégludec/liraglutide (n=278) ou insuline glargine (n=279) avec une titration 2 fois par semaine jusqu'à 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.

Investigation de la cognition sociale dans la dépression unipolaire

Peterson Adam Henet (a), Pierre Maurage (b), Caroline de Beaufort (c), Caroline Defer (c), Benoît Delatte (c), Carine Lambot(c), Thomas Bitar, (c), Laurie Nizet, (d), Laurence Ayache (e), Éric Constant (f)



SITUATION

La littérature actuelle démontre qu'un déficit en cognition sociale est retrouvé dans une vaste gamme de pathologies psychiatriques, dont la dépression unipolaire. De plus, il a été prouvé que ce déficit des patients dépressifs se traduit par des altérations majeures et stables dans les habiletés interpersonnelles en situation de vie quotidienne. Cependant, la variation du déficit en cognition sociale selon le sous-type d'habileté mesurée reste à déterminer dans cette population, afin de fournir des pistes concrètes et spécifiques d'intervention thérapeutique.

OBJECTIFS

Cette étude vise à mesurer expérimentalement, sur base d'une batterie intégrée, les potentiels déficits de patients dépressifs unipolaires dans différents domaines de la cognition sociale (théorie de l'esprit, empathie, processus émotionnels, styles attributionnels, perception sociale et connaissances sociales) pour permettre une meilleure caractérisation de ces difficultés, ainsi que l'émergence de nouvelles formes de prise en charge de la dépression, intégrant ces déficits en cognition sociale.

MÉTHODE ET MATÉRIEL

Vingt patients dépressifs unipolaires (répondant aux critères du DSM-5) et 20 participants contrôles sains appariés (pour l'âge, le genre et le niveau socio-éducatif) ont complété une batterie de questionnaires et de tâches évaluant la cognition sociale (Batterie ClaCoS). Des mesures complémentaires évaluant la neurocognition, l'anxiété, l'alexithymie et la qualité de vie liée à la santé ont également été effectuées

RÉSULTATS

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne la perception sociale et les connaissances sociales, la précision de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, le seuil de détection des expressions faciales émotionnelles et la capacité de mentalisation. *A contrario*, le groupe des patients dépressifs présentait, en comparaison aux participants contrôles, un accroissement des biais attributionnels tels que le biais d'hostilité ($p < 0.001$), l'attribution de la responsabilité ($p < 0.01$) et le biais d'agressivité ($p < 0.01$). En outre, les patients dépressifs présentaient davantage de difficultés auto-perçues en cognition sociale ($p < 0.001$), en particulier pour ce qui concerne les capacités de mentalisation ($p < 0.001$) et la présence de biais attributionnels ($p = 0.01$). Ces patients présentaient également une empathie affective accrue ($p < 0.001$). Enfin, les résultats démontrent une corrélation positive entre l'intensité de la dépression et l'empathie affective ($r = 0.618$, $p < 0.01$) ainsi qu'une corrélation négative entre la présence d'alexithymie chez les patients déprimés et l'empathie cognitive ($r = -0.598$, $p < 0.01$).

CONCLUSION

Ces résultats permettent de nuancer et d'affiner les déficits de cognition sociale reportés par les études antérieures, notamment en soulignant que seules certaines sous-fonctions de la cognition sociale semblent significativement altérées dans cette population, et que ces modifications (en particulier pour ce qui concerne l'empathie) sont modérées par la présence et l'intensité de tendances alexithymiques chez les patients. Les données recueillies permettent également d'observer des biais dans l'auto-perception des capacités de cognition sociale, et en particulier une incongruence, dans la population dépressive unipolaire, entre capacités sociales auto-perçues et compétences interpersonnelles effectives.

MOTS-CLÉS ► Cognition sociale, dépression unipolaire, ToM, empathie, reconnaissance des émotions, styles attributionnels, connaissances sociales, perception sociale, alexithymie, fonctionnement social, RDoCs, remédiation cognitive

Investigation of social cognition in unipolar depression

BACKGROUND

Previous studies have demonstrated impaired social cognition in a wide range of psychiatric states, among which unipolar depression. Moreover, this deficit among patients with unipolar depression has been proven to lead to massive and stable difficulties in interpersonal situations of everyday life. However, the variation of this social cognition deficit according to the sub-type of ability measures remains to be established in this population, in order to offer precise and specific clinical perspectives.

AIMS

The present study aims at experimentally measuring, through an integrated neuropsychological battery, the potential deficits shown by patients with unipolar depression in various social cognition sub-functions (*i.e.*, Theory of Mind, empathy, emotional processes, attributional styles, social perception, and social knowledge) in order to acquire a better understanding of these difficulties, and to enable the emergence of new therapeutic proposals for unipolar depression, integrating these social cognition deficits.

METHODS AND MATERIALS

Twenty patients with unipolar depression according to DSM-5 criteria and 20 healthy control participants, matched for age, gender, and education level, underwent a battery of questionnaires and tasks evaluating social cognition (ClacoS battery). Complementary measures were additionally conducted, evaluating neuro-cognition, anxiety, alexithymia, and health-related quality of life.

RESULTS

No significant group differences were observed for social perception and social knowledge, facial expression recognition accuracy, facial expression recognition threshold, and Theory of Mind. Conversely, patients with unipolar depression demonstrated, when compared to the control group, increased attributional biases, such as hostility bias ($p < 0.001$), responsibility attribution ($p < 0.01$), and aggressiveness bias ($p < 0.01$). Moreover, patients with unipolar depression exhibited more self-reported social cognition difficulties ($p < 0.001$), particularly for Theory of Mind ($p < 0.001$) and attributional biases ($p = 0.01$). These patients were also characterized by higher emotional empathy ($p < 0.001$). Finally, the results revealed a positive correlation between the intensity of depressive symptoms and emotional empathy ($r = 0.618$, $p < 0.01$), as well as a negative correlation between alexithymia and cognitive empathy ($r = -0.598$, $p < 0.01$).

CONCLUSION

These results moderate and refine the concept of social cognition deficits reported earlier in unipolar depression, by underlining that these deficits are only present for specific sub-components of social cognition, and that these modifications (mostly for empathy) are moderated by the presence and extent of alexithymia among these patients. Results also enabled us to reveal self-perceptive biases in social cognition abilities, and centrally a discrepancy, among patients with unipolar depression, between self-perceived social abilities and actual interpersonal performance.

AFFILIATIONS

- Université catholique de Louvain, Faculty of Medicine, Brussels, Belgium
- Louvain for Experimental Psychopathology research group (LEP), Psychological Sciences Research Institute, Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium
- Department of Clinical Research and Scientific Publications, Le Beau Vallon – Psychiatric Hospital, Namur, Belgium
- Adult Psychiatry Department, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium
- Psychiatric Hospital Sanatia, Brussels, Belgium
- Clinique Notre-Dame des Anges, Institute of Neurosciences, IoNS, Université catholique de Louvain, Liège, Belgium

KEY WORDS ► Social cognition, unipolar depression, theory of mind (ToM), empathy, emotional recognition, attributional styles, social knowledge, social perception, alexithymia, social functioning, RDoCs*, cognitive remediation

Relation entre les déficits hypothalamo-hypophysaires et la dose délivrée à l'hypothalamus et à l'hypophyse dans les cas d'irradiation de méningiomes de la base du crâne

Maxime Virzi ¹, Laurette Renard ¹, Dominique Maiter ²



OBJECTIFS

Bien que les déficits hormonaux secondaires à l'irradiation des méningiomes de la base du crâne soient rapportés dans la littérature, la corrélation de ces déficits avec la dose à l'hypophyse et à l'hypothalamus reste relativement peu étudiée. Ce travail a pour objectif de mettre en corrélation le développement d'une insuffisance hypothalamo-hypophysaire totale ou partielle avec la dose délivrée à l'hypothalamus et à l'hypophyse et de tenter d'anticiper le risque de développer une insuffisance en fonction de la dose délivrée à ces organes.

MÉTHODES

Dans cette étude rétrospective, nous avons étudié les dossiers de 52 patients présentant un méningiome de la base du crâne ayant été irradiés entre 1998 et 2017 par radiothérapie conformationnelle 3D ou par radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT). Les données analysées reprennent d'une part le statut hormonal complet et d'autre part les doses reçues à l'hypothalamus et à l'hypophyse.

RÉSULTATS

Au total, 38 % des patients ont développé une insuffisance hypothalamo-hypophysaire suite au traitement par radiothérapie. 35 % des patients ont développé un déficit en GH, 32 % un déficit en TSH, 28 % un déficit en LH/FSH et 15 % un déficit en ACTH. L'âge moyen des patients était de $49,8 \pm 11,8$ ans. La dose moyenne à l'hypophyse était de 50,53 Gy [11,83 - 54,81] et la dose moyenne à l'hypothalamus était de 17,69 Gy [3,48 - 51,85].

CONCLUSION

Le traitement des méningiomes de la base du crâne par radiothérapie est très efficace pour prévenir la progression de ces tumeurs bénignes mais est susceptible d'induire l'apparition de déficits hormonaux hypophysaires dans le temps. Ces déficits dépendent essentiellement des doses moyennes reçues respectivement à l'hypophyse et à l'hypothalamus ainsi que du temps : au plus la dose perçue par les organes à risque est élevée, au plus les patients sont susceptibles de développer un déficit hormonal et de le développer rapidement.

Relationship between hypothalamic-pituitary deficiencies and the doses delivered to the hypothalamus and pituitary gland upon irradiation of skull base meningioma cases

AIMS

Although hormonal deficiencies secondary to the irradiation of skull base meningiomas were previously reported in the literature, the correlation of these deficits with the doses received by the pituitary and, particularly, the hypothalamus has only been scarcely studied. The aim of this work was to correlate the development of total or partial hypothalamic-pituitary insufficiency with the doses received by the hypothalamus and pituitary gland, in an attempt to anticipate the risk of developing such deficiencies depending on the doses delivered to these organs.

METHODS

In this retrospective study, we studied 52 patients with a skull base meningioma irradiated between 1998 and 2017 by either 3D conformal radiotherapy or IMRT. The analyzed data pertained to the full hormonal status and the doses delivered to the hypothalamus and pituitary gland.

RESULTS

A total of 38% of patients developed hypothalamic-pituitary insufficiency following radiotherapy. Overall, 35% of patients developed GH deficiency, 32% TSH deficiency, 28% LH/FSH deficiency, and 15% ACTH deficiency. The average patient age was 49.8 ± 11.8 years, while the mean dose delivered to the pituitary gland was 50.53Gy [11.83 - 54.81], and the mean dose to the hypothalamus 17.69Gy [3.48 - 51.85].

CONCLUSION

Radiotherapy of skull base meningiomas was revealed very effective in preventing the progression of these benign tumors. However, our data demonstrated this intervention to be likely to induce hypothalamic-pituitary hormone deficiencies over time. These deficits depend mainly on the average doses received by the pituitary gland and hypothalamus, respectively, and on time. In conclusion, the higher the dose received by the organs at risk, the more likely patients are to develop a hormone deficiency, with increasing speed.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B1200 Bruxelles

1. Service de radiothérapie oncologique
2. Service d'endocrinologie et de nutrition

KEY WORDS ► Skull base meningiomas, hypothalamus, pituitary gland, radiotherapy, IMRT, 3DRT, hormonal deficiencies, TSH, GH, LH, FSH, ACTH, hypothalamic-pituitary insufficiency, NTCP curves, TD50



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

NOVO NORDISK

Prize *Diabetology*

2019-2020

Call for entry

Novo Nordisk is a global healthcare company with more than 95 years of innovation and leadership in diabetes care. This heritage has given us experience and capabilities that also enable us to help people defeat other serious chronic conditions: haemophilia, growth disorders and obesity. Headquartered in Denmark, Novo Nordisk employs approximately 41,600 people in 80 countries and markets its products in more than 170 countries. For more information, visit novonordisk.com.

The Novo Nordisk prize for Diabetology wants to encourage Diabetes research

Submission Process:

Registration takes place through an email sent to dvra@novonordisk.com including coordinates of the candidate and project title. The deadline for submitting the final thesis is March 31, 2020, and the prize will be awarded during the last quarter of 2020.

Eligibility:

The candidate must hold a medical degree, be younger than 45 in December 2019 and has to be attached to a Belgian or Luxembourg institution.

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

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

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

NOUVEAU OZEMPIC® 1 FOIS PAR SEMAINE



**CONTRÔLE GLYCÉMIQUE
SUPÉRIEUR^{1,2,†}**

Réduction d'HbA_{1c} : -1,8%
avec Ozempic® 1 mg
vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg²



**UNE PERTE DE POIDS
SUPÉRIEURE
ET DURABLE^{1,4,†}**

Plus du double de perte
de poids vs Trulicity®²



**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.nobelux@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 en association à 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 de l'insuline (1,5 % des patients, 0,03 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 hypoglycémiantes. **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, Arora VR, Lingvay I, et al. Sémaglutide 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. Sémaglutide 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 Sémaglutide 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 résultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®. ‡ 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, anti-hypertenseurs, 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.



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.

BE190ZM00041 - MAI 2019

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
 sémaglutide injection