

JANVIER 2021

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



Louvain édical

Insulinothérapie

COVID-19 : respect des mesures en Belgique ?

Hydronéphrose anténatale

Cas cliniques

Ama Contacts 116

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► 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 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. HOUSIAU	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. HOUSIAU	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

JANVIER 2021

ÉDITORIAL

2021 : Année de tous les espoirs

Cédric Hermans 1

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

L'insulinothérapie en 2021

Martin Buysschaert, Vanessa Preumont, Dominique Maiter 2

SANTÉ PUBLIQUE

COVID-19

Les Belges souhaitent adhérer à des mesures utiles ...

Isabelle Aujoulat, Bénédicte Scheen, Kirsten Vanderplanken, Stephan Van den Broucke,
Joris van Loenhout 8

PÉDIATRIE

Réflexion sur la prise en charge de l'hydronéphrose anténatale

Hélène Legrand, Nathalie Godefroid, Axel Feytaerts, Stéphane Thiry,
David Tuerlinckx 14

CAS CLINIQUE

Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds associée à une séroconversion cytomégalovirus durant la grossesse

Moïra Poncelet, Catherine Lambert, Pierre Bernard 21

Hamartome épidermique de type PENS («papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer»)

Marie Cuvelier, Josette André, Didier Bessis, Pierre-Paul Roquet-Gravy,
Audrey Bulinckx 27

Hépatite aiguë sur consommation de cocaïne : vignette clinique et revue de la littérature

Barbara Gauchet, Véronique Gerard, Hadrien Fourneau 32

AMA CONTACTS 116..... 38



VOUS POUVEZ LE FAIRE AVEC VOTRE TÉLÉPHONE*

Le système Flash d'autosurveillance du glucose



FreeStyle
LibreLink

SYSTÈME DE SURVEILLANCE DU TAUX DE GLUCOSE FLASH

Télécharger dans
l'App Store

DISPONIBLE SUR
Google Play

Pour plus d'informations,
rendez-vous sur myFreeStyle.be



life. to the fullest.®

Abbott

* L'application FreeStyle LibreLink n'est compatible qu'avec certains appareils mobiles et systèmes d'exploitation. Veuillez consulter le site Web www.myFreeStyle.be pour plus d'informations sur la compatibilité des appareils avant d'utiliser l'application. FreeStyle, Libre et les marques associées sont la propriété d'Abbott. Les autres marques sont la propriété de leurs propriétaires respectifs. Les images sont données à titre d'illustration. Il ne s'agit pas de vrais patients ou professionnels de la santé. Les données sont simulées à titre d'illustration. Il ne s'agit pas de vrais patients ou données.

© Abbott 2020 | Avenue Einstein, 14 - B-1300 Wavre. ADC-27308. 10/20 v1.0.

L'INSULINOTHÉRAPIE EN 2021

Martin Buysschaert, Vanessa Preumont, Dominique Maïter

Louvain Med 2021 janvier; 140 (01): 2-7

Le but de cet article est de proposer un état des lieux actuel de l'insulinothérapie moderne. Dans ce contexte, nous revoyons le catalogue des insulines humaines et des analogues aujourd'hui disponibles en Belgique. Nous résumons également les stratégies thérapeutiques dans le diabète dès lors qu'une insulinothérapie est requise.

COVID-19 LES BELGES SOUHAITENT ADHÉRER À DES MESURES UTILES...

Isabelle Aujoulat, Bénédicte Scheen, Kirsten Vanderplanken, Stephan Van den Broucke, Joris van Loenhout

Louvain Med 2021 janvier; 140 (01): 8-13

Cet article présente la synthèse d'une étude réalisée avec le soutien de la Fondation Louvain (*Tackling the COVID-19 outbreak: assessing the public's risk perceptions and adherence to measures TACOM*), qui avait pour objectif de documenter les connaissances, perceptions et comportements (passés et planifiés) des citoyens belges, en lien avec le respect des mesures de prévention du virus COVID-19. La finalité de cette étude était de produire des résultats susceptibles d'informer les futures campagnes de communication et de contribuer à identifier des groupes cibles plus vulnérables, qui déclareraient avoir un moins bon accès à l'information et/ou une motivation moindre à contribuer, par leurs propres comportements, à contenir l'extension de l'épidémie. Cette étude par sondage auprès d'un échantillon représentatif de la population belge (n=2,008) a été réalisée au mois de septembre 2020.

Les méthodes détaillées et les résultats complets de l'étude peuvent être consultés sur DIAL : <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:241832>

Les résultats résumés ci-dessous ont fait l'objet d'une discussion lors d'un webinaire organisé par la Fondation Louvain le 11 décembre 2020. Ce webinaire peut être revu sur le site de la Fondation Louvain : <https://uclouvain.be/fr/chercher/fondation-louvain/webinaires.html>

RÉFLEXION SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYDRONÉPHROSE ANTÉNATALE

Hélène Legrand, Nathalie Godefroid, Axel Feyaerts, Stéphane Thiry, David Tuerlinckx

Louvain Med 2021 janvier; 140 (01): 14-20

Si l'hydronéphrose anténatale (HNA) est la malformation congénitale la plus fréquente, sa prise en charge est cependant controversée surtout en ce qui concerne le bilan à réaliser et l'intérêt d'une prophylaxie. Des études récentes remettent en doute l'indication systématique d'une cystographie à la recherche d'un reflux associé tout comme le bénéfice de l'antibioprofylaxie sur la survenue d'infection urinaire. Une approche moins agressive est discutée tenant compte essentiellement des données échographiques obtenues en postnatal. Nous proposons un algorithme de prise en charge tenant compte de ces données.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE À ANTICORPS CHAUDS ASSOCIÉE À UNE SÉROCONVERSION CYTOMÉGALOVIRUS DURANT LA GROSSESSE

Moïra Poncelet, Catherine Lambert, Pierre Bernard

Louvain Med 2021 janvier; 140 (01): 21-26

L'anémie hémolytique auto-immune (AHA) est un désordre hématologique peu fréquent, particulièrement durant la grossesse, conduisant à la destruction prématurée des hématies. Bien qu'elle puisse être idiopathique, elle peut également être secondaire à une maladie sous-jacente.

Quelle qu'en soit la cause, elle est grevée d'une morbidité maternelle, foetale et néonatale principalement liée au passage transplacentaire des immunoglobulines de type IgG. Ceci souligne l'importance du diagnostic de cette pathologie et de sa prise en charge, ce qui représente un réel défi en l'absence de lignes de conduite bien codifiées dans la littérature.

HAMARTOME ÉPIDERMIQUE DE TYPE PENS («PAPULAR EPIDERMAL NEVUS WITH « SKYLINE » BASAL CELL LAYER»)

Marie Cuvelier, Josette André, Didier Bessis, Pierre-Paul Roquet-Gravy, Audrey Bulinckx

Louvain Med 2021 janvier; 140 (01): 27-31

L'hamartome PENS ou "papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer" est un hamartome épidermique congénital caractérisé par une histologie pathognomonique. Nous rapportons le cas d'hamartome PENS chez une fillette de 18 mois.

Initialement décrit en 2011 par Torrelo *et al.* (1), l'hamartome PENS présente des caractéristiques cliniques particulières : papules polygonales coalescentes, rugueuses et légèrement brunâtres (2). Le diagnostic est confirmé par l'examen histologique qui, dans la majorité des cas, montre un alignement des cellules basales épidermiques et une disposition palissadique des noyaux évoquant une « ligne d'horizon ». En 2012, est décrit le syndrome PENS qui associe des anomalies neurologiques à ces lésions cutanées (2). Le syndrome PENS est un syndrome neuro-cutané rare, associant un ou plusieurs hamartomes épidermiques congénitaux de type PENS et des anomalies neurologiques non spécifiques (1-3). Celles-ci débute au cours des deux premières années de vie (1). Une revue de la littérature permet d'identifier 27 cas rapportés d'hamartomes PENS (1-12), certains sont familiaux et d'autres associés à des anomalies neurologiques diverses (syndrome PENS). La physiopathologie de l'hamartome PENS et du syndrome PENS reste inconnue mais plusieurs hypothèses ont été avancées (7).

HÉPATITE AIGUË SUR CONSOMMATION DE COCAÏNE : VIGNETTE CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Barbara Gauchet, Véronique Gerard, Hadrien Fourneau

Louvain Med 2021 janvier; 140 (01): 32-37

Nous exposons le cas d'un jeune patient admis en salle d'urgence pour hépatite aiguë toxique consécutive à la prise de cocaïne par voie nasale. La consommation de cocaïne peut entraîner de nombreuses complications aiguës, notamment hépatiques. Cette dernière est rarissime lorsqu'elle survient de manière isolée, sans autre atteinte systémique.

Nous détaillons l'affection d'un point de vue clinique et biologique ainsi que son évolution.

À partir des données de la littérature, nous tentons d'expliquer les effets hépatotoxiques de la cocaïne et leurs présentations cliniques, biologiques et histologiques. Nous reprenons les recommandations relatives à la prise en charge de tels effets et de leurs complications.

Le diagnostic étiologique ne fut pas simple à poser. Ce cas clinique nous a permis d'approfondir le diagnostic différentiel de l'hépatite aiguë. Il a également attiré notre attention sur l'importance cruciale d'une anamnèse minutieuse en salle d'urgence.

2021 : Année de tous les espoirs



Après une année 2020 marquée par l'investissement extraordinaire du monde hospitalier dans la lutte contre la COVID-19, mais aussi le deuil, la distanciation, l'isolement, la séparation, la frustration, l'épuisement, commence l'année 2021 dominée par l'espoir que cette pandémie soit enfin maîtrisée et touche à sa fin. C'est ce que nous laissons présager et espérer les vaccins, tant attendus, désormais présents et progressivement distillés dans la population.

Issus d'une mobilisation mondiale sans précédent et inspirés par une ingéniosité scientifique rarement égalée, les vaccins sont là. Le nombre de sceptiques semble régresser, l'enthousiasme grandir et faire place à l'impatience du plus grand nombre d'être rapidement vacciné afin d'enrayer une éventuelle troisième vague.

C'est dans cette course à la vaccination que débute cette nouvelle année dominée par autant de défis qu'aucun d'entre nous n'aurait soupçonné il y a un an.

Pour le Louvain Médical aussi, l'année 2020 aura été celle de la mobilisation concrétisée sans aucun doute par une édition spéciale COVID-19 extraordinaire. Que de satisfaction pour l'éditeur en chef et le comité éditorial d'avoir pu en pleine crise ficeler une édition d'une telle qualité, unanimement appréciée et saluée jusqu'à l'étranger.

C'est aussi le succès de l'intégration de l'AMA Contacts dans les pages du Louvain Médical que l'année écoulée a mis en lumière. Le supplément bénéficie d'un nouveau souffle inspiré par un comité éditorial généreux, soudé, enthousiaste et d'un formidable dynamisme dont le numéro de Janvier de 2021 n'est qu'une nouvelle illustration. L'AMA Contacts nous livre à chaque fois un nouveau regard et de nouvelles réflexions inspirantes sur notre société, notre Faculté, sans négliger l'art et la culture.

L'année qui vient de débiter devrait être riche en projets et ambitions. Il s'agit d'optimiser notre site internet et de le doter de nouvelles fonctionnalités. Il s'agit aussi et surtout de se lancer dans une série de Webinaires cautionnés par le Louvain Médical dont le premier cycle verra le jour dans le courant des prochaines semaines. Il s'agit également de continuer à étoffer la revue d'articles de qualité et d'intérêt pour un lectorat diversifié et large.

À ce propos, le Louvain Médical se félicite de sa collaboration étroite et pérenne avec le Réseau Santé Louvain et le Centre Académique de Médecine Générale, de telle sorte que tous les maîtres de stage tant en médecine générale qu'hospitalière continuent à recevoir la revue tout au long de l'année 2021, une initiative appréciée et le témoin de l'unité du réseau.

La vitalité du Louvain Médical ne serait pas sans les contributions des nombreux auteurs dont certains n'hésitent pas à s'investir plusieurs fois par an dans la rédaction d'articles de synthèse et de revue, le travail des experts internes et externes sollicités pour évaluer généreusement les soumissions et finalement le soutien et la collaboration de nos fidèles partenaires pharmaceutiques. Je tiens à leur exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude.

À travers ces quelques mots, au nom de l'ensemble du comité de rédaction, je souhaite vous remercier pour votre confiance et soutien au Louvain Médical et vous présente mes Meilleurs Vœux pour l'année 2021.

Professeur Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

L'insulinothérapie en 2021

Martin Buysschaert, Vanessa Preumont, Dominique Maiter

Insulinotherapy in 2021

The aim of this paper is to propose a current state of the art in the field of insulin treatment. We describe human insulin and analogs available in Belgium, as well as the current recommendations in terms of insulin strategies in type 1 and type 2 diabetes.

KEY WORDS

Human insulin, insulin analogs, fast acting and basal insulins, strategy

What does this article bring up for us?

The paper aims to review modern insulins (fast acting and basal) available for the treatment of type 1 and 2 diabetic patients. Current treatment recommendations and insulin algorithms are also discussed.

Que nous apporte cet article ?

L'article se veut d'abord un cadastre des insulines modernes (rapides et basales) dans le traitement des diabètes. Il propose également une actualisation des algorithmes thérapeutiques.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux actuel de l'insulinothérapie moderne. Dans ce contexte, nous revoyons le catalogue des insulines humaines et des analogues aujourd'hui disponibles en Belgique. Nous résumons également les stratégies thérapeutiques dans le diabète dès lors qu'une insulinothérapie est requise.

INTRODUCTION

« C'est un temps que les moins de 20 ans n'ont pas pu connaître... »

C'était le temps des insulines animales, d'origine bovine ou porcine, avec leurs avantages (elles avaient le mérite d'exister !) mais aussi leurs limites cliniques et thérapeutiques. Cent ans après la découverte de l'insuline par Banting et Best au Canada (1) (certains auteurs contestent cependant cet anniversaire et attribuent la découverte à d'autres... (2)), nous disposons aujourd'hui, grâce aux progrès d'une recherche scientifique d'excellence, d'un éventail d'insulines « performantes », tant dans le champ des insulines « basales » que dans celui des « rapides ». Leur utilisation chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 permet en effet de tendre vers un « profil » insulinémique proche de celui observé dans des conditions physiologiques normales (3).

En d'autres termes, les nouvelles insulines basales, à longue et très longue durée d'action, miment de mieux en mieux la sécrétion continue d'insuline par les cellules B du pancréas endocrine au cours des périodes interprandiales et nocturnes ; quant aux insulines ultrarapides, elles reproduisent davantage les pics insulinémiques physiologiquement associés aux repas et à ses apports glucidiques. Le progrès au cours de ces dernières années a donc été considérable par rapport aux ancêtres !

Le but de cet article est de proposer une clé de lecture des insulines modernes en 2021, d'abord en termes de « matériel » (quelles sont-elles ?) et ensuite de « méthodes » (comment les utiliser pour obtenir le meilleur contrôle glycémique possible ?).

LE MATÉRIEL

Les cliniciens et les patients diabétiques de type 1 ou 2 disposent en 2021 d'insulines biosynthétiques humaines obtenues par génie génétique et, plus récemment, d'analogues de l'insuline (3,4).

LES INSULINES HUMAINES

INSULINES HUMAINES « RÉGULIÈRES » (SOLUBLES ; PRANDIALES)

Ces insulines ont une structure identique à celle de l'insuline native (51 acides aminés) produite par les cellules B du pancréas. Elle comporte deux chaînes polypeptidiques (A et B) reliées par deux ponts disulfures. Ces insulines, dans le contexte thérapeutique, ont tendance, dans le flacon, à former des hexamères (complexes de six molécules) qui doivent se dissocier dans le tissu sous-cutané en dimères et monomères avant d'être absorbées dans le lit capillaire (ce qui explique qu'il faut injecter cette insuline au moins 30 minutes avant le repas). Le profil cinétique est donc imparfait par rapport à la physiologie en raison de ce retard de résorption mais aussi eu égard à une durée d'action au-delà de l'absorption intestinale de glucose – expliquant ainsi le risque d'hypoglycémie à distance des repas (et l'obligation de collations) (Tableau 1).

INSULINES HUMAINES « RETARD » (INSULINES BASALES)

L'allongement du délai d'action des insulines solubles ordinaires se fait le plus souvent par l'adjonction de zinc et d'une protéine (protamine) donnant lieu à une insuline de type NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*). Cette technique permet la formation de cristaux d'insuline dont la diffusion à partir du tissu sous-cutané vers le sang est ralentie. La demi-vie de ces insulines est de 5 à 10 h. Leur durée d'action ne couvre donc pas le nycthémère, imposant donc dans beaucoup de cas l'administration de deux injections quotidiennes (au matin et au soir) (Tableau 1).

Par ailleurs, ces insulines (pour autant déjà beaucoup plus stables que les insulines animales) se caractérisent encore par (i) une grande variabilité d'absorption à partir du tissu sous-cutané (avec comme corollaire une très faible reproductibilité des profils glycémiques de jour en jour) et (ii) par l'existence d'un « pic » (excessif) d'activité (pouvant rendre compte d'hypoglycémies, en particulier en cours de nuit si l'injection est vespérale) (3).

LES ANALOGUES DE L'INSULINE

Les analogues sont des insulines plus modernes, obtenues à partir de modifications structurales de l'insuline native, avec un objectif d'optimisation pharmacocinétique et pharmacodynamique pour obtenir *in fine* un meilleur contrôle glycémique.

TABLEAU 1. Insulines prandiales et basales en Belgique en 2021

	Début d'action	Pic	Durée d'action*
INSULINES PRANDIALES			
Insulines ordinaires humaines	30-60'	2-4 h	5-8 h
- Actrapid®			
- Regular®			
- Insuman Rapid®			
Analogues rapides	< 15'	1-2h	3-5 h
- Humalog® (lispro)			
- NovoRapid® (aspart)			
- Apidra® (glulisine)			
Analogues ultrarapides	< 5-10'	≤1,5 h	3-5 h
- Fiasp® (fast aspart)			
- Lyumjev® (fast lispro)			
INSULINES BASALES			
Insulines humaines à durée d'action intermédiaire	1-2 h	4-8 h	8-16 h
- Insulatard® (NPH)			
- Humuline® NPH			
- Insuman basal® (NPH)			
Analogues (1^e génération) à longue durée d'action	1-2 h	plat (max.5h)*	20-24h
- Lantus® (glargine)			
- Abasaglar® (glargine)			
- Levemir® (detemir)			
Analogues (2^e génération) à très longue durée d'action	1-2 h	plat (max.5h)*	> 24h
- Toujeo® (glargine 300)			
- Tresiba® (degludec)			

* Début d'activité, pic et durée d'action approximative ; * max pour maximum d'effet

ANALOGUES RAPIDES

Nous disposons aujourd'hui de trois analogues rapides de l'insuline. Ils sont caractérisés par une modification d'acides aminés au sein de la chaîne B de l'insuline native, ce qui change donc sa structure originale.

- Inversion des acides aminés en positions B28 et B29 (lispro)
- Remplacement d'une proline par un acide aspartique en B28 (aspart)
- Substitution d'une asparagine par une lysine en B3 et d'une lysine par un acide glutamique en B29 (glulisine)

Par rapport à une insuline ordinaire, ces « manipulations » permettent d'empêcher la formation d'hexamères. Les molécules d'insuline restent sous forme monomérique, ce qui induit, une résorption sous-cutanée plus rapide avec un effet plus immédiat (< 15'), une activité maximale plus précoce ($\pm 1-2$ h) et une durée d'action raccourcie à 3-5 h (Tableau 1). Cette spécificité cinétique amène donc l'avantage et le confort d'une injection préprandiale plus immédiate, une réduction du pic glycémique postprandial et une moindre fréquence des hypoglycémies à distance des repas. C'est ce que rapportent les études tant dans le diabète de type 1 que de type 2 (5,6).

Ces bénéfices sont encore amplifiés pour les nouveaux analogues « ultrarapides » de l'insuline (7,8). Ils associent à l'insuline analogue aspart ou lispro deux excipients (niacinamide et L-arginine pour l'aspart {Fiasp®}/treprostinil et citrate pour la lispro {Lymjev®}) afin d'accélérer encore la vitesse d'absorption. A titre d'exemple, l'insuline Fiasp (Faster insulin aspart) apparaît dans le flux sanguin quatre minutes seulement après l'injection sous-cutanée vs neuf minutes pour l'aspart conventionnelle ; quant à l'insulinémie, elle est deux fois plus élevée sous Fiasp que sous aspart au cours des 30 premières minutes faisant suite à l'injection, avec les dividendes glycémiques que ceci implique (7). Ce profil est donc encore plus proche de la « normalité » physiologique avec ses avantages.

ANALOGUES RETARD

Quatre analogues à (très) longue durée d'action sont actuellement disponibles.

- Ceux de « première génération » (glargine et detemir) sont bien connus (3,4). Leur demi-vie varie de 12 à 19h. La glargine (100 U/ml) (Lantus® ou son biosimilaire, l'Abasaglar®) est caractérisée par le remplacement en A21 d'une asparagine par une glycine et par un ajout de deux acides aminés arginine en B30. La detemir (Levemir®) se singularise par l'arrimage en position B29 d'une chaîne d'acides gras (C14) qui permet une liaison à l'albumine dans le sang, dont l'insuline se dissocie lentement, rendant compte de

l'effet retard. Les caractéristiques pharmacocinétiques et dynamiques de ces deux insulines sont précisées dans le Tableau 1.

Globalement, l'utilisation de ces analogues retard de première génération par rapport à la NPH réduit le risque d'hypoglycémies – surtout nocturnes – dans les diabètes de type 1 et 2 (3, 9,10,11). Certains auteurs ne retrouvent cependant pas un tel bénéfice dans le diabète de type 2 (12).

- Nous disposons plus récemment d'analogues de « seconde génération » à très longue durée d'action. L'insuline Toujeo® est une formulation à libération prolongée d'insuline glargine trois fois plus concentrée (300 U/ml). Sa durée d'action est supérieure à 24 h, allant jusqu'à 30-36h après l'injection sous-cutanée. Un profil cinétique « plat » est associé à une réduction des hypoglycémies, en particulier nocturnes comme le rapportent entre autres Riddle *et al.* dans le diabète de type 1 et Home *et al.* dans le diabète de type 2 (13,14). Le volume d'injection est évidemment réduit à un tiers vs. la glargine 100 U/ml, ce qui est intéressant en particulier pour des patients injectant des doses élevées d'insuline.

La degludec (Tresiba®) est un autre analogue basal à durée d'action prolongée jusqu'à 42h après administration sous-cutanée. Sa structure, à côté d'une délétion de l'acide aminé en B30, s'enrichit d'un acide hexadécanoïque arrimé via un pont d'acide glutamique en position B29. Ceci confère à la molécule la propriété de former au site d'injection des multihexamères sous forme de « filaments » dont les monomères se libèrent progressivement. La degludec, grâce à ses propriétés structurales, permet d'obtenir chez chaque patient un profil insulinaire « plat », avec une très faible variabilité, contribuant dans plusieurs études, à une glycémie à jeun inférieure et surtout à un taux d'hypoglycémies moindre par rapport à la glargine 100 U/ml ou la detemir (voir référence 15 pour une revue).

LES INSULINES PRÉMÉLANGÉES HUMAINES OU ANALOGUES

Les insulines prémélangées combinent en une seule injection les actions des insulines prandiales et basales. Elles associent donc en proportions fixes une insuline (ultra)rapide permettant un effet initial immédiat et une insuline basale assurant l'action prolongée. La palette des insulines prémélangées de type analogue (aspart ou lispro protaminée) est étendue avec un pourcentage d'insuline rapide dans les associations variant entre 25 et 70% (Tableau 2). Une « coformulation » d'insuline aspart (30%) et degludec (70%) n'est pas encore disponible en Belgique.

Toutes ces insulines (humaines et analogues) sont aujourd'hui commercialisées en flacons, en cartouches pour stylos injecteurs et en stylos préremplis (Tableau 2). Il reste essentiel pour le clinicien de

rappeler au patient, quelle que soit l'insuline utilisée, l'importance du changement régulier des sites d'injection pour éviter les lipodystrophies.

TABLEAU 2. Insulines prandiales (rapides), basales (retard) et prémélangées - Mode de présentation (100 U/ml)

	Flacons (10 ml)	Cartouches (3ml)	Stylos préremplis (3ml)
<i>Insulines prandiales</i>			
- Actrapid®*	+	+	-
- Regular®*	+	+	-
- Insuman Rapid®*	+	+	+ (Solostar)
- Novorapid®	+	+	+ (FlexPen)
- Humalog®	+	+	+ (KwikPen)
- Apidra®	+	+	+ (Solostar)
- Fiasp®	+	-	+ (FlexTouch)
- Lyumjev®	+	+	+ (KwikPen) (100/200 U/ml)
<i>Insulines basales</i>			
- Insulatard®*	+	+	-
- Humuline NPH®*	+	+	-
- Insuman Basal®*	-	+	+ (Solostar)
- Lantus®	-	+	+ (Solostar)
- Abasaglar®	-	-	+ (KwikPen)
- Toujeo®	-	-	+ (Solostar) (1.5ml ; 300 U/ml)
- Tresiba®	-	+	+ (FlexTouch) (200 U/ml)
<i>Insulines prémélangées</i>			
- Humuline® 30/70*	+	+	-
- Humalog® Mix 25	-	+	+ (KwikPen)
- Humalog® Mix 50	-	+	+ (KwikPen)
- Novomix® 30	-	+	+ (FlexPen)
- NovoMix® 50	-	+	+ (FlexPen)
- NovoMix® 70	-	-	+ (FlexPen)

* insuline humaine

LES MÉTHODES

Dans le diabète de type 1, il n'y a guère d'équivoque. Le schéma privilégié est de type basal-prandial. Il associe à une injection d'insuline retard (*a priori*) de type analogue de première ou seconde génération, le plus souvent au coucher, une injection d'insuline (ultra) rapide à chaque repas. La dose quotidienne totale se situe entre 0.6 et 0.8 U /kg avec, habituellement, 30 à 50% sous forme basale (4). L'infusion sous-cutanée d'insuline rapide ou, mieux, une insulinothérapie automatisée en boucle fermée sont des alternatives intéressantes le plus souvent encore réservées aux diabétiques aux profils glycémiques (très) labiles, avec de fréquentes hypoglycémies (sévères) (16). Cela étant, le socle garantissant le succès de ces approches insuliniques est une « éducation » thérapeutique adéquate. Elle permet au patient de gérer lui-même « au jour le jour » le diabète – les glycémies – en ajustant les doses d'insuline aux résultats de l'autocontrôle glycémique – que les progrès technologiques mettent aujourd'hui à disposition « intensive » de manière non invasive (17). Un monitoring glycémique correct, en particulier par enregistrement continu, reste un pilier thérapeutique – un prérequis – de l'excellence glycémique. L'accès en temps réel aux résultats de glycémie grâce à certaines applications modernes (comme le FreeStyle LibreLink)

sécurise une adaptation cohérente des doses d'insulines par le patient lui-même. D'autres plateformes technologiques (comme LibreView) permettent aussi aujourd'hui aux professionnels de santé d'optimiser les schémas insuliniques.

En général, comme déjà indiqué, l'utilisation des analogues de l'insuline dans le diabète de type 1 contribue à une optimisation du profil glycémique et réduit le risque d'hypoglycémies – et de ses conséquences – par rapport aux insulines humaines.

Dans le diabète de type 2, la démarche thérapeutique est aujourd'hui bien codifiée par les Sociétés savantes européennes et américaines de diabétologie (18,19). Une insulinothérapie est initiée après échec des traitements oraux du diabète et chez certains malades, en particulier obèses, après inefficacité des agonistes du GLP-1 (qui ont l'avantage entre autres d'éviter les hypoglycémies et d'être associés à une perte de poids vs. un gain pondéral sous insuline) (20). Quelques situations d'urgence impliquent néanmoins une insulinothérapie d'emblée (par exemple une hémoglobine glycatée (HbA1c) au diagnostic au-delà de 10-11%, des signes cliniques de décompensation du diabète et/ou une cétose).

La première étape, au stade de l'insulinorequérance, est l'administration d'une insuline basale (NPH ou ana-

logue) le soir au coucher à la dose initiale habituelle de 0.15-0.25 U/kg. Ce traitement peut d'ailleurs être combiné à celui par agonistes du GLP-1. En cas d'échec, détecté par une « dissociation » entre la glycémie à jeun (correcte) et l'HbA_{1c} (médiocre), une intensification insulinaire s'impose pour maintenir un contrôle glycémique adéquat. La dose de NPH peut être répartie entre une injection au matin (2/3) et au soir (1/3). Cela étant, il s'agit habituellement de l'ajout à l'insuline basale d'une insuline rapide au repas le plus hyperglycémiant (schéma « basal plus »). Si cette approche « basal plus » est insuffisante, l'évolution thérapeutique se fait en augmentant le nombre d'injections prandiales (vers un schéma basal-prandial traditionnel [cf. diabète de type 1]). Une stratégie alternative repose sur l'utilisation d'insulines prémélangées, injectées avant le petit-déjeuner (environ 60% de la dose totale) et le repas du soir (40%) (éventuellement renforcée par une troisième injection à midi) (Figure). Le choix du type de schéma repose sur une « personnalisation » qui intègre le contexte du patient avec en particulier son profil glycémique mais aussi les réalités pratiques de terrain (âge, nombre d'injections acceptées, intensité de l'autocontrôle, environnement personnel, motivation, capacité de gestion etc...).

Cette « individualisation » de traitement est un message clé des sociétés de diabétologie. C'est elle qui, *in fine*, conditionnera l'option thérapeutique. Les sché-

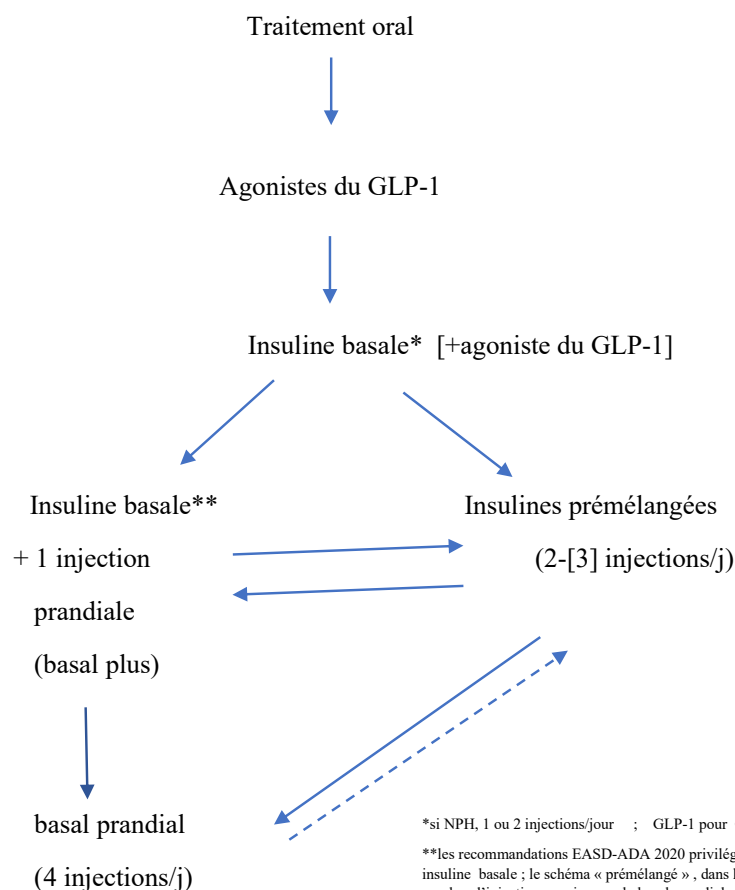
mas prescrits peuvent d'ailleurs être modifiés au cours du suivi en fonction de l'évolution – et de cette personnalisation.

Dans le diabète de type 2, il est logique, sauf contre-indication, de maintenir le traitement par metformine, et éventuellement d'y rajouter si nécessaire, en fonction de la situation clinique, d'autres thérapeutiques orales (SGLT-2 inhibiteurs ou DPP-4 inhibiteurs) remboursées en Belgique par les Organismes assureurs en association avec une insuline basale.

En conclusion, la palette des insulines aujourd'hui disponible est très vaste. Le clinicien peut donc, eu égard à la richesse de cet arsenal thérapeutique, proposer au patient, en concertation avec lui, une approche « sur mesure ». Cette démarche contribue à l'adhérence au traitement et permet de maîtriser ou de limiter, tant dans le diabète de type 1 que de type 2, les aléas glycémiques, responsables des complications aiguës ou chroniques.

Cela étant, malgré ces belles avancées, la gestion quotidienne d'une insulinothérapie reste encore pour certains patients une ligne de crête. Demain, d'autres progrès en termes d'insulines et/ou de ses modes d'administration (comme une prochaine insuline basale à injection hebdomadaire [lcodec] (21)) devraient encore améliorer la prise en charge – le contrôle au long cours de l'hyperglycémie – et la qualité de vie.

FIGURE. Algorithme thérapeutique dans le diabète de type 2 au temps de l'insulinorequérance



*si NPH, 1 ou 2 injections/jour ; GLP-1 pour Glucagon Like Peptide -1

**les recommandations EASD-ADA 2020 privilégient le schéma « basal plus » après échec d'une insuline basale ; le schéma « prémélangé », dans le diabète de type 2, est une alternative qui limite le nombre d'injections par jour vs. le basal-prandial.

Adapté EASD-ADA, 2020

RÉFÉRENCES

1. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Dec;8(12): 971-977. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30337-5.
2. de Leiva-Hidalgo A, Brugués E, de Leiva-Pérez. The True Banting and Best Story: The Priority Rule and the Discovery of the Antidiabetic Hormone. Jörgens V, Porta M (eds): *Unveiling Diabetes - Historical Milestones in Diabetology.* Front Diabetes. Basel, Karger, 2020, vol 29, pp 84-102.
3. Hirsch I, Juneja R, Beals J, Antalys C, Wright E. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocrine Reviews.* 2020;41:733-735
4. Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
5. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000 May;23(5):583-8. doi: 10.2337/diacare.23.5.583.
6. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2013 Dec;5(4):482-91. doi: 10.1111/1753-0407.12060.
7. Morisca-Gavriliu M, Hermans MP, Maiter D, Preumont V. L'insuline aspart à action ultra-rapide FIASP® : un nouvel atout dans le traitement du diabète. *Louvain Med.* 2018 ; 137 (2): 82-84.
8. Hermans MP. in Press
9. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000 May ;23(5):639-43. doi: 10.2337/diacare.23.5.639.
10. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Apr ; 28(4):950-5. doi: 10.2337/diacare.28.4.950.
11. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004 Apr;47(4):622-9. doi: 10.1007/s00125-004-1365-z.
12. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2018 Jul 3;320(1):53-62. doi: 10.1001/jama.2018.7993.
13. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014 Oct ; 37(10):2755-62. doi: 10.2337/dc14-0991.
14. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, Riddle MC. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People with Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care.* 2015 Dec;38(12):2217-25. doi: 10.2337/dc15-0249.
15. Preumont V, Buysschaert M. Current status of insulin degludec in type 1 and type 2 diabetes based on randomized and observational trials. *Diabetes Metab.* 2020 Apr;46(2):83-88. doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.007.
16. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al.; for iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1707-1717. doi: 10.1056/NEJMoa1907863.
17. Rouhard S, Buysschaert M, Alexopoulou O, Preumont V. Impact of flash glucose monitoring on glycaemic control and quality of life in patients with type 1 diabetes: A 18-month follow-up in real life. *Diabetes Metab Syndr.* Mar-Apr 2020;14(2):65-69. doi: 10.1016/j.dsx.2019.12.007.
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41 :2669-701.
19. Buysschaert M. L'hyperglycémie du diabétique de type 2 : synthèse des nouvelles recommandations de traitement. *Louvain Med.* 2020 ; 139 (3-4) : 156-160.
20. Hemmer A, Maiter D, Buysschaert M, Preumont V. Long-term effects of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetic patients: A retrospective real-life study in 131 patients. *Diabetes Metab Syndr.* Jan-Feb 2019;13(1):332-336. doi: 10.1016/j.dsx.2018.09.007.
21. Rosenstock J, Bajaj H, Janez A, Silver R, Begtrup K, Hansen M et al for the NN1436-4383 Investigators. Once-Weekly Insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *New Engl J Med.* 2020; 383: 2107-2116

*Note : texte adapté d'un article publié dans la revue de l'Association du Diabète (janvier 2021)

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, service d'Endocrinologie et Nutrition, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

PR (ÉM) MARTIN BUYSSCHAERT
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et nutrition
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles



A path towards improved
postprandial glycaemic control
for adult patients
with diabetes mellitus.

NEW! Lyumjev™ a novel ultra-fast formulation
of insulin lispro, dosed 0-2 min before the
start of the meal significantly improving
postprandial glucose control versus Humalog¹.

1. SPC Lyumjev - Last approved version

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

This material is meant only for individuals allowed by law
to prescribe or deliver medicines.

Prescription medicine

PP-UR-BE-0019 - NOVEMBER 2020

LYUMJEV™
(insulin lispro)

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Lylumjev 100 unités/mL solution injectable en flacon Lylumjev 100 unités/mL solution injectable en cartouche Lylumjev 100 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Lylumjev 100 unités/mL Junior KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Lylumjev 200 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Lylumjev 100 : Chaque mL contient 100 unités d'insuline lispro* (équivalent à 3,5 mg). Lylumjev 100 unités/mL solution injectable en flacon Chaque flacon contient 1000 unités d'insuline lispro dans 10 mL de solution. Lylumjev 100 unités/mL solution injectable en cartouche Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. Lylumjev 100 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité en une seule injection. Lylumjev 100 unités/mL Junior KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. Chaque stylo Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité en une seule injection. Lylumjev 200 : Chaque mL contient 200 unités d'insuline lispro* (équivalent à 6,9 mg). Chaque stylo pré-rempli contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 mL. Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité en une seule injection. *Produite dans E. Coli par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable. Solution aqueuse, limpide, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques Traitement du diabète chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Lylumjev est une insuline prandiale pour injection sous-cutanée à administrer entre zéro et deux minutes avant le début du repas, et possiblement jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir rubrique 5.1). Lylumjev 100 unités/mL est adapté à une administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) et est utilisé à la fois pour couvrir les besoins d'insuline en bolus et en basal. Lylumjev 200 unités/mL ne doit pas être administré dans une pompe à perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI). Lylumjev 200 unités/mL ne doit pas être administré par voie intraveineuse. La posologie initiale doit tenir compte du type de diabète, du poids du patient et de sa glycémie. Lors de la prescription de Lylumjev, son début d'action précoce doit être pris en compte (voir rubrique 5.1). L'adaptation continue de la posologie de Lylumjev doit être basée sur les besoins métaboliques du patient, les résultats de la surveillance de la glycémie et l'objectif de contrôle glycémique. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires, lors du passage d'une autre insuline à Lylumjev, en cas de modifications de l'activité physique, de changements de médicaments concomitants, de modifications des habitudes alimentaires (par exemple quantité et type d'aliments, moment de la prise alimentaire), de modifications de la fonction rénale ou hépatique, ou pendant une maladie aiguë, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Passage d'une autre insuline prandiale à Lylumjev En cas de passage d'une autre insuline prandiale à Lylumjev, le changement peut être effectué sur la base d'unité à unité. La concentration en insuline des analogues de l'insuline, y compris Lylumjev, est exprimée en unités. Une (1) unité de Lylumjev correspond à 1 unité internationale (UI) d'insuline humaine ou à 1 unité d'un autre analogue d'insuline à action rapide.

Doses omises Les patients qui oublient leur dose au moment du repas doivent surveiller leur glycémie pour décider si une dose d'insuline est nécessaire, et reprendre leur schéma posologique habituel au repas suivant.

Populations particulières Personnes âgées (≥ 65 ans) La sécurité et l'efficacité de Lylumjev chez les patients âgés de 65 à 75 ans ont été établies. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). L'expérience clinique chez les patients de 75 ans et plus est limitée.

Insuffisance rénale Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle.

Insuffisance hépatique Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconogénèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle.

Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Lylumjev 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 Les patients doivent avoir été formés à l'utilisation de l'insuline et à la technique d'injection appropriée avant l'instauration du traitement par Lylumjev. Les patients doivent être informés de : Toujours vérifier les étiquettes de l'insuline avant administration. Inspecter visuellement Lylumjev avant emploi et ne pas l'utiliser en présence de particules ou d'une coloration anormale. Une rotation des sites d'injection ou de perfusion devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Prévoir un moyen d'administration de rechange ou alternatif en cas de défaillance du système d'administration utilisé.

Injection sous-cutanée Lylumjev doit être administré par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le haut du bras, la cuisse ou les fesses (voir rubrique 5.2). Lylumjev doit généralement être administré en association avec une insuline à action intermédiaire ou à longue durée d'action. Un site d'injection différent doit être utilisé en cas d'injection simultanée d'une autre insuline. Lors de l'injection, il faut s'assurer que l'aiguille n'ait pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Les dispositifs doivent être jetés si des parties semblent cassées ou endommagées. L'aiguille doit être jetée après chaque injection.

Lylumjev en flacons Si une administration par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue est nécessaire, un flacon doit être utilisé. La seringue doit être graduée à 100 unités/mL. Les patients utilisant des flacons ne doivent jamais partager les aiguilles ou les seringues.

Lylumjev en cartouches Les cartouches de Lylumjev conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées avec un stylo réutilisable Lilly. Les cartouches de Lylumjev ne doivent pas être utilisées avec tout autre stylo réutilisable car l'équivalence du dosage n'a pas été établie avec les autres stylos. Les instructions pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et administrer l'insuline. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.

Lylumjev KwikPens Les stylos 100 unités/mL KwikPen, Junior KwikPen et 200 unités/mL KwikPen conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées. Lylumjev est disponible en deux concentrations : Lylumjev 100 unités/mL KwikPen et Lylumjev 200 unités/mL KwikPen. Le stylo 100 unités/mL et 200 unités/mL KwikPen délivre de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de 1 unité. Lylumjev 100 unités/mL Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités en une seule injection, par paliers de 0,5 unité. Le nombre d'unités d'insuline s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient ou de changement de stylo avec un palier de dose différent. Lylumjev 100 unités/mL Junior KwikPen est adapté aux patients pour qui un ajustement plus précis de la dose d'insuline serait bénéfique. Pour les instructions d'utilisation détaillées, consulter le manuel d'utilisation fourni avec la notice. Afin de prévenir la transmission

		Prix Public	Remboursement (Af)
LYUMJEV KWIKPEN 100 UI/ml	5 x 3 ml	42,03 €	0,00 €
LYUMJEV KWIKPEN JUNIOR 100 UI/ml	5 x 3 ml	42,03 €	0,00 €
LYUMJEV KWIKPEN 200 UI/ml	5 x 3 ml	77,37 €	0,00 €
LYUMJEV CARTOUCHE 100 UI/ml	5 x 3 ml	38,89 €	0,00 €
LYUMJEV FLACON 100 UI/ml	1x10 ml	25,09 €	0,00 €

éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) (pompe à insuline) Utilisez une pompe à insuline compatible. Remplissez le réservoir de la pompe à partir d'un flacon de Lylumjev 100 unités/mL. Les patients utilisant une pompe doivent suivre les instructions fournies avec la pompe et le matériel de perfusion. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Lors du remplissage du réservoir de la pompe, utilisez la longueur d'aiguille adaptée au système de remplissage afin d'éviter d'endommager celui-ci. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel de perfusion peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie (voir rubrique 4.4).

Voie intraveineuse Lylumjev 100 unités/mL est disponible en flacons si une administration par voie intraveineuse est nécessaire. Ce médicament ne doit être mélangé avec aucune autre insuline ou avec aucun autre médicament à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. L'administration par voie intraveineuse de Lylumjev 100 unités/mL doit être réalisée sous contrôle médical.

4.3. Contre-indications Hypoglycémie. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.8. Effets indésirables Résumé du profil de sécurité L'effet le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (très fréquent) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9). Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000) et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Tableau 1. Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA

Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent: Hypoglycémie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Lipodystrophie, Rash, Prurit; Fréquence indéterminée: Amyloïdose cutanée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent: Réactions au site d'injection, Réactions allergiques*; Peu fréquent: Œdème; *Voir la rubrique 4.8

Description d'effets indésirables sélectionnés

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par insuline. L'incidence des cas d'hypoglycémie sévère dans les études cliniques de phase 3 de 26 semaines était de 5,5 % pour les patients ayant un diabète de type 1 et de 0,9 % pour les patients ayant un diabète de type 2 (voir tableaux 2 et 3). Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : apathie, confusion, palpitations, sueurs, vomissements et céphalées. Parmi toutes les études, il n'a été observé aucune différence cliniquement significative sur la fréquence des hypoglycémies entre l'administration de Lylumjev ou celle du comparateur (autre médicament contenant de l'insuline lispro). Dans les études où Lylumjev et le comparateur ont été administrés à différents moments par rapport aux repas, aucune différence de fréquence des hypoglycémies, cliniquement pertinente, n'a été observée. L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection/perfusion de Lylumjev par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus précoce.

Réactions allergiques Des réactions allergiques sévères, généralisées, mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir avec n'importe quelle insuline, y compris Lylumjev. Cela inclut l'anaphylaxie, les réactions cutanées généralisées, l'angioedème, le bronchospasme, l'hypotension et le choc.

Réactions au site d'injection Comme avec d'autres insulinothérapies, les patients peuvent présenter un rash, une rougeur, une inflammation, une douleur, des ecchymoses ou des démangeaisons au niveau du site d'injection de Lylumjev. Ces réactions sont généralement légères et disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement.

Immunogénicité L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la tolérance de Lylumjev.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Œdème Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un ancien mauvais contrôle métabolique est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Populations particulières D'après les résultats des essais cliniques menés avec l'insuline lispro en général, il n'a été noté aucune différence de fréquence, de nature ou de sévérité des réactions indésirables observées chez les patients âgés ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique avec ce qui a pu être observé plus largement dans le reste de la population. Les informations de sécurité chez les patients très âgés (≥ 75 ans) ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère sont limitées (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B- 1000 Bruxelles-Madrou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.sante-public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/20/1422/001 EU/1/20/1422/002 EU/1/20/1422/003 EU/1/20/1422/004 EU/1/20/1422/005 EU/1/20/1422/006 EU/1/20/1422/007 EU/1/20/1422/008 EU/1/20/1422/009 EU/1/20/1422/010 EU/1/20/1422/011 EU/1/20/1422/012 EU/1/20/1422/013 EU/1/20/1422/014 EU/1/20/1422/015

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 24 mars 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 26 août 2020.

STATUT LEGAL DE LIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

COVID-19

Les Belges souhaitent adhérer à des mesures utiles...

Isabelle Aujoulat¹, Bénédicte Scheen¹, Kirsten Vanderplanken², Stephan Van den Broucke³, Joris van Loenhout²

COVID-19

Measures seen as useful are better adhered to

Since the first case of COVID-19 was detected in December 2019, the world has experienced a pandemic of unprecedented proportions. While the development of vaccines against the disease became high priority, many countries were trying to reduce the impact and the burden on healthcare systems by implementing infection prevention and control measures. These measures are flexible, and can be adapted based on the severity of the outbreak that a country is experiencing at a given moment in time. However, the effectiveness of such measures is for a large part determined by the ability and willingness of the population to adhere to them. For Belgium, which has experienced a high infection rate over the year, there was no clear insight in overall adherence to the measures, reasons for (non) adherence, and subgroups of the population that are less likely to adhere.

This article presents the results of a panel-based internet survey, that addressed a sample of respondents (n=2,008), representative for the adult Belgian population in terms of age, sex, region and socio-economic status. The questionnaire was developed by researchers with backgrounds in social sciences, epidemiology, health promotion and psychology. It was guided by the Protection Motivation Theory. Data were collected in September 2020.

The detailed methodological design and results may be consulted through the following link: <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:241832>. The results which are summarised hereafter were presented on December 17th, 2020 in a webinar organised by Fondation Louvain, who supported study: <https://uclouvain.be/fr/chercher/fondation-louvain/webinaires.html>.

KEY WORDS

COVID-19, Prevention and control measures, Adherence, Sample-based survey, Belgium

Cet article présente la synthèse d'une étude réalisée avec le soutien de la Fondation Louvain (*Tackling the COVID-19 outbreak: assessing the public's risk perceptions and adherence to measures TACOM*), qui avait pour objectif de documenter les connaissances, perceptions et comportements (passés et planifiés) des citoyens belges, en lien avec le respect des mesures de prévention du virus COVID-19. La finalité de cette étude était de produire des résultats susceptibles d'informer les futures campagnes de communication et de contribuer à identifier des groupes cibles plus vulnérables, qui déclareraient avoir un moins bon accès à l'information et/ou une motivation moindre à contribuer, par leurs propres comportements, à contenir l'extension de l'épidémie. Cette étude par sondage auprès d'un échantillon représentatif de la population belge (n=2,008) a été réalisée au mois de septembre 2020.

Les méthodes détaillées et les résultats complets de l'étude peuvent être consultés sur DIAL : <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:241832>

Les résultats résumés ci-dessous ont fait l'objet d'une discussion lors d'un webinar organisé par la Fondation Louvain le 11 décembre 2020. Ce webinar peut être revu sur le site de la Fondation Louvain : <https://uclouvain.be/fr/chercher/fondation-louvain/webinaires.html>

INTRODUCTION

Outre les efforts qui sont faits au niveau des systèmes de santé pour mettre sur pied des stratégies efficaces de soins aux personnes, de dépistage et comptage des cas positifs, et de vaccination, la situation épidémiologique que nous connaissons a mis en lumière l'importance des comportements individuels dans la prévention de la propagation du virus, et donc l'importance de l'adhésion aux mesures de prévention recommandées ou imposées. Or, l'adhésion à des comportements prescrits, est un phénomène particulièrement complexe, notamment dans le cadre qui nous préoccupe, où l'enjeu n'est pas seulement un enjeu de protection individuelle mais bien de protection des autres, de protection du système de santé dans son ensemble, et de résilience psychologique,

sociale et économique à terme. Grâce au soutien de la Fondation Louvain, une équipe de recherche combinant des spécialistes de la promotion de la santé et de l'épidémiologie des désastres au sein de l'Institut de recherche Santé & Société et de l'Institut de sciences psychologiques de l'UCLouvain, a mené une étude sur les connaissances, les perceptions et les comportements des citoyens belges, face aux mesures de protection préconisées ou imposées par le gouvernement pour limiter la propagation du virus COVID-19 en Belgique. Au moyen d'un sondage en ligne, des données ont été collectées auprès d'un échantillon de plus de 2.008 personnes, représentatif de la population belge adulte pour ce qui concerne l'âge, le sexe, le statut socio-économique et la province. L'étude a eu lieu entre le 7 et le 24 septembre et les questions portaient sur les mesures alors en vigueur, à savoir :

- *La bulle sociale est limitée à 5 personnes*
- *Les événements privés sont limités à maximum 10 personnes*
- *La limite de participants aux événements publics est de max. 200 personnes à l'intérieur et max. 400 personnes à l'extérieur*
- *Le télétravail autant que possible est hautement recommandé*
- *Faire ses achats avec maximum 1 autre personne*
- *Porter un masque dans les lieux publics lorsque cela est obligatoire (par exemple, dans les rues commerçantes, les cinémas) et quand le respect de la distance d'1,5 mètre n'est pas possible*
- *Compléter le formulaire obligatoire lorsque vous venez ou revenez en Belgique après un voyage à l'étranger*
- *Il existe trois types de zones de voyages (rouge, orange, verte) qui déterminent les conditions d'autorisation pour s'y rendre et si la quarantaine et le dépistage sont requis après le retour en Belgique*

Dans le cadre de notre enquête, notre questionnaire a été élaboré en référence à un cadre théorique qui est celui la *Motivation à la Protection*, selon lequel la probabilité d'adopter un comportement -ici le respect des mesures de prévention en lien avec la COVID-19- dépend à la fois de :

- (i) la représentation que l'on a de la sévérité du problème (Autrement dit : « *dans quelle mesure est-ce que je considère que la COVID-19 représente une menace sérieuse ?* ») ;
- (ii) la mesure dans laquelle on se perçoit (ou on perçoit ses proches) comme étant à risque de de contracter la maladie et/ou une forme grave de celle-ci (Autrement dit : « *dans quelle mesure est-ce que je considère que la COVID-19 représente une menace sérieuse pour moi ou pour les personnes qui me sont proches ?* ») ;

(iii) la perception que l'on a de l'utilité des mesures (Autrement dit : « *ces mesures, si elles sont appliquées correctement, contribueront-elles réellement à enrayer l'épidémie ?* ») ;

(iv) la capacité que l'on s'attribue à effectivement mettre en œuvre les mesures et à maintenir les gestes adéquats dans la durée (Autrement dit : « *Compte-tenu de mon environnement propre, de mon contexte de vie et de mes ressources personnelles, est-ce que ces comportements sont faisables pour moi ?* »). Il est à noter ici que nous sommes très inégaux face à cette question et que les inégalités sociales de santé, encore creusées par la crise que nous vivons, ont un impact sur la capacité d'accéder aux informations, de les comprendre et de les appliquer dans son contexte de vie.

Enfin, selon le modèle auquel nous nous sommes référés dans notre questionnaire, la probabilité de respecter les mesures de prévention peut être expliquée également par la balance coût/bénéfice que chacun associe aux efforts qui lui sont demandés. La question qui serait posée ici est « *Les résultats des efforts que je consens à faire sont-ils suffisamment positifs pour que l'effort ou le coût que cela me demande, en vaille la peine ?* ». Il est à noter que cette dimension n'a pas été investiguée lors de notre enquête.

SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

UNE BONNE ADHÉSION GÉNÉRALE AUX MESURES ALORS EN VIGUEUR, À L'EXCEPTION DE LA BULLE DE 5 PERSONNES

Le premier résultat remarquable issu de notre enquête est que la plupart des répondants rapportent avoir été enclins à respecter les mesures en vigueur pendant l'été et en septembre, avec une moyenne d'adhésion rapportée supérieure à 4 (sur une échelle de 1 à 5 ou 1 correspondait à « pas du tout » et 5 à tout à fait). En outre, les répondants déclarent également souhaiter continuer à faire des efforts à l'avenir pour contenir la propagation du virus, avec ici également une moyenne supérieure ou égale à 4.

De manière intéressante, nos résultats révèlent une corrélation positive tout à fait significative entre le fait d'avoir adhéré par le passé et souhaiter continuer à le faire à l'avenir, ce qui confirme ce que certains modèles indiquent, à savoir que les comportements que nous adoptons s'inscrivent largement dans la continuité des comportements que nous avons eus par le passé. Ces résultats, reflet d'une forte motivation à contribuer par ses efforts et comportements personnels à la prévention de la propagation du virus, est un résultat important et encourageant de notre enquête. En effet, le moment où nous avons clôturé l'enquête coïncidait avec la déclaration d'un renforcement des mesures en vigueur, telles que nous les connaissons

depuis maintenant plusieurs mois, justifiées par le nombre des cas testés positifs et des hospitalisations. Des comportements dits « irresponsables » ont pu être pointés par le politique et par la presse comme une cause importante de la reprise de l'épidémie. Or, nos résultats semblent indiquer au contraire que la majorité des citoyens se serait bien conformée aux recommandations alors en vigueur et souhaitait continuer de le faire, au moment où notre enquête a été réalisée.

Parmi les recommandations alors en vigueur, il est à noter cependant que le respect de la bulle limitée à 5 personnes, en particulier lorsqu'il s'agissait de l'interpréter de manière correcte, en lien avec une autre mesure qui concernait la fréquentation des bars et des restaurants, a été la plus difficile à respecter. C'est également la mesure qui recueillait le plus faible taux d'adhésion déclarée pour le futur (avec une moyenne de 4 sur une échelle de 1 à 5), ce qui reste malgré tout relativement élevé.

SENSIBILISER AU RISQUE NE SUFFIT PAS : LA POPULATION A BESOIN DE CROIRE EN L'UTILITÉ DES MESURES

Un autre résultat de notre étude, que nous souhaitons porter à la connaissance du public et des décideurs concerne les facteurs qui influencent la motivation à se conformer aux mesures prescrites. De manière très intéressante, nos résultats montrent que le fait d'être convaincu du risque que représente, pour soi ou pour autrui, la maladie COVID-19 n'est pas un facteur motivationnel suffisant pour s'engager durablement dans l'adoption des comportements de prévention. Plus précisément, nous n'avons pas retrouvé d'association positive entre la perception de ce risque et l'adhésion aux mesures prescrites, ce qui signifie qu'il y avait dans notre échantillon des personnes convaincues du risque représenté par le COVID-19 qui ne respectaient pas nécessairement les mesures pour autant et, à l'inverse, des personnes avec un faible niveau de vulnérabilité perçue qui pouvaient déclarer avoir bien adhéré aux mesures. Ce constat de l'importance relative du risque perçu est important. En effet, force est de constater que depuis le début de la pandémie toutes les communications destinées à renforcer la motivation du public à adhérer aux mesures tournent inmanquablement autour du rappel des chiffres de contamination, hospitalisation et décès. Si ces chiffres sont à juste titre des baromètres importants sur lesquels s'appuyer pour la prise de décision, nos résultats suggèrent qu'une communication efficace en direction du public devrait -sans les passer sous silence - se décentrer de ces messages alarmistes, qui ne semblent pas (ou plus) contribuer de manière évidente à renforcer la motivation pour le maintien, dans la durée, des comportements de prévention qui requièrent un effort important de tout un chacun.

Si les messages alarmistes ne sont pas les plus utiles

pour nous inciter à adopter les mesures de prévention qui nous sont prescrites, quels seraient alors les contenus d'un « bon » message de prévention ? Toujours en référence au modèle qui nous a guidés dans l'élaboration de notre questionnaire, nos résultats montrent que c'est l'utilité perçue des mesures, c'est-à-dire la conviction que la réalisation des efforts demandés contribuera effectivement à atteindre les objectifs de santé personnelle et de santé publique visés par les mesures, associée au fait de se sentir capable d'adopter les comportements demandés, qui sont très significativement associés tant à l'adhésion passée, qu'à l'intention d'adhérer dans le futur aux mesures prescrites. En termes de communication vers le grand public, cela nous suggère deux choses :

- d'une part, qu'il est essentiel de **bien documenter les raisons qui motivent certaines prises de décision**, dans un langage accessible et par des canaux qui permettent de toucher le plus grand nombre, en tenant compte au maximum des facteurs qui sont susceptibles de diminuer l'accessibilité des messages, comme le niveau de littératie en santé, certaines barrières linguistiques ou culturelles, des caractéristiques personnelles comme la surdité ou la malvoyance, etc.), afin que la communication soit la plus inclusive possible de l'ensemble des citoyens
- d'autre part, qu'il est essentiel de déployer, en complément des campagnes de sensibilisation de masse, **des actions de proximité à destination des publics les plus vulnérables** parce qu'ayant moins accès aux informations ou étant plus contraints par des caractéristiques liées à leur contexte de vie. Il s'agit bien de travailler avec et pour ces publics pour renforcer chez chacun le sentiment que la situation est contrôlable à terme et que les efforts personnels de chacun y contribuent. Un autre point important, qui a déjà été souligné dans un précédent webinaire de la Fondation Louvain par le Pr. Olivier Luminet, concerne l'implication des citoyens dans l'élaboration même des messages et la réflexion sur les stratégies de diffusion de ceux-ci. Les acteurs et décideurs actifs dans le champ de la promotion de la santé le savent bien et ont développé depuis des décennies une expertise méthodologique pour les démarches participatives de co-décision et co-construction. Alors que l'intérêt et l'efficacité de ces démarches commencent à être largement reconnus, notamment dans le secteur des soins de santé, il est étonnant que les citoyens (à notre connaissance) aient jusqu'à présent été si peu sollicités pour participer aux réflexions menées pour soutenir la décision politique relative aux mesures prises et aux stratégies de communication autour de ces mesures. De telles démarches renforceraient, sans aucun doute, l'acceptabilité des mesures et donc leur « appropriabilité » par le public. A cet égard, il serait intéressant, par exemple de mieux connaître et documenter ce que,

dans le cadre des soins de santé, on nomme parfois la « compliance personnelle » ou « l'adhésion personnelle » à des mesures de santé négociées en référence à des recommandations plus générales. En effet, une mesure fine et nuancée de l'adhésion ne saurait se résumer à *oui ou non, noir ou blanc...* Chacun d'entre nous, dans nos vies, que ce soit du fait de l'expérience personnelle d'une maladie ou, plus récemment, du fait des restrictions imposées par la crise sanitaire, avons déjà fait l'expérience de prendre des décisions relatives à des comportements personnels de santé. Et chacun d'entre nous avons probablement fait l'expérience que la manière dont nous nous appliquons à maintenir ce comportement dans nos vies subit des adaptations, normales, par rapport à ce qui était prescrit. Prenons l'exemple du port du masque. Suivant nos résultats, il s'agit d'une mesure largement comprise, perçue comme utile et généralement appliquée, tout en étant perçue comme difficile à mettre en œuvre en toutes circonstances. Si l'on se pose la question de l'adhésion à cette mesure apparemment simple, on se rendra compte que certains se considéreront adhérents parce que suivant leur propre élaboration de ce qui est possible et souhaitable pour eux, ils portent le masque en toutes circonstances... *sauf... par exemple...* quand ils se promènent tôt le matin dans des rues ou dans un parc où ils croisent peu de monde ; ou encore quand il pleut et que les pavés glissants associés au fait de porter des lunettes embuées leur font craindre de tomber, plus que d'attraper ou de propager le virus (dans l'éventualité où ils seraient contaminés), etc. D'autres, alors que le masque n'est pas rendu obligatoire dans la sphère privée, iront peut-être au-delà des recommandations en vigueur, et rapporteront s'être imposé de porter le masque à la maison, en présence de la ou des personnes qui composaient la bulle restreinte de leurs contacts. Cet exemple illustre la difficulté d'opérationnaliser et mesurer précisément l'adhésion et, encore une fois, de tenir compte des possibilités et priorités, d'une part, et des limites et contraintes d'autre part, liées à la personne et à son environnement, pour définir les comportements attendus. Comme dans les soins aux personnes vivant avec une maladie chronique, ce qui est en jeu ici, du fait qu'on a maintenant largement pris conscience que l'irruption du virus Covid-19 dans nos vies allait nous obliger à adapter durablement nos comportements et modes de vie (et pas seulement de manière transitoire comme on a pu le penser et l'espérer au printemps), c'est la notion d'un équilibre à trouver, entre des impératifs de standardisation et une nécessaire personnalisation des mesures.

LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ ET LES EXPERTS : PLUS CRÉDIBLES QUE LES POLITICIENS ET LES JOURNALISTES

Une autre question posée à nos répondants concernait les sources d'informations considérées les plus crédibles et le type de médias les plus couramment consultés. En tête des médias arrivait la télévision, suivie des journaux imprimés ou électroniques. Les réseaux sociaux, s'ils sont une source d'échanges et de partage, contribuant très probablement à renforcer la construction de normes sociales, ne sont en revanche pas cités comme source d'information usuelle ou fiable par nos répondants. En tête des sources jugées crédibles, arrivaient les experts, qu'il s'agisse des experts scientifiques entendus ou lus dans les médias ou des experts plus proches, comme les professionnels de santé avec lesquels on est en contact direct. Les experts étaient donc considérés comme la source d'information la plus fiable, avant les journalistes et avant le politique. Cette confiance dans les experts, indépendamment des incohérences, voire des messages contradictoires parfois entendus, vient renforcer l'argument précédemment discuté, à savoir que les citoyens souhaitent être convaincus de l'efficacité attendue des mesures, donc être informés des raisons pour lesquelles elles sont prises, sur base de quelles données, etc. pour être convaincus de leur utilité. Dans le contexte d'incertitude qui subsiste, tant les défis auxquels nous sommes maintenant confrontés depuis plusieurs mois sont nouveaux et de taille, une bonne communication implique également d'être transparent quant à ce qui est connu et ce qui l'est moins. Si nous prenons l'exemple de la fermeture des salles de sport, le citoyen qui se voit imposer cette restriction qui limite ce qui contribue en temps normal à son équilibre psychologique, physique et social, une communication autour de ce type de mesure ne devrait pas se contenter d'énoncer l'interdiction mais devrait au contraire être assortie de l'explication nécessaire à la justification de cette décision. *Ferme-t-on les salles de sport parce que nous disposons de données qui nous indiquent qu'il y aurait une forte proportion de personnes infectées, parmi celles qui ont fréquenté des piscines ? Ou bien les ferme-t-on parce qu'il est difficile de contrôler la mise en place par les établissements concernés des protocoles stricts développés au sein de leur secteur ? Ou encore, les ferme-t-on parce qu'on ne sait pas justement, et qu'on préfère adopter un principe de prudence.* Le fait d'être correctement informé et d'augmenter son savoir sur la situation, à défaut d'augmenter le pouvoir de la contrôler, est un puissant antidote au sentiment d'impuissance dont on peut être gagné face à des mesures contraignantes qui, faute d'être suffisamment expliquées, peuvent être perçues comme incohérentes, injustes, voire inutiles. Il est à souligner ici, que nos résultats ne soulignent pas une non-acceptation de la contrainte, bien au contraire, puisqu'à la question de savoir si les mesures devraient être plutôt imposées ou plutôt recommandées par

le politique, nos répondants ont majoritairement et de manière significative, exprimé le souhait que les mesures soient imposées.

DES SOUS-GROUPES PLUS À RISQUE QUE D'AUTRES ?

Enfin, au travers des résultats de notre étude, nous avons tenté -très prudemment et en nous gardant de stigmatiser- d'identifier certains groupes qui seraient éventuellement plus à risque de ne pas comprendre ou de ne pas mettre en œuvre les mesures de prévention. En tout premier lieu, nos résultats montrent que, de manière générale, les **répondants francophones**, donc majoritairement issus des régions de Bruxelles-Capitale et de la Wallonie, avaient généralement des scores plus bas dans les réponses aux questions concernant la perception d'un risque pour leur santé et celle de leurs proches, de même que dans les réponses aux questions concernant l'utilité perçue des mesures et le fait de se sentir capable de mettre en œuvre les comportements prescrits. Or, nous avons vu précédemment que ces trois facteurs influençaient théoriquement la probabilité d'effectuer les comportements préventifs, ce qui est d'ailleurs confirmé par nos résultats, puisque les répondants néerlandophones ont indiqué un degré d'adhésion plus élevé aux mesures, qu'il s'agisse de leur adhésion par le passé ou de leur intention d'adhérer dans le futur. Nos résultats ne nous permettent pas d'identifier des facteurs explicatifs de cette différence mais plaident pour une attention particulière au ton et au contenu des messages, qui ne sont peut-être pas entendus de la même manière suivant la communauté linguistique ou culturelle à laquelle on appartient.

Par ailleurs, les **plus jeunes parmi nos répondants** (entre 18 et 30 ans dans notre échantillon), tout en ayant des taux d'adhésion auto-déclarée satisfaisants ont déclaré un sentiment de vulnérabilité plus élevé que les répondants des autres groupes, indiquant par là qu'ils percevaient les personnes de leur tranche d'âge comme étant particulièrement à risque de contracter le virus. Dans le même temps, par rapport aux autres tranches d'âge, ils ont déclaré une moindre perception du risque et une moins grande confiance tant dans l'utilité des mesures prescrites que dans leur capacité à les appliquer dans leur vie de tous les jours. Ces résultats témoignent sans doute d'une intériorisation du message que les plus jeunes, tout en étant susceptibles de contracter la maladie sont moins susceptibles d'en développer des formes sévères. Le résultat quant à l'utilité perçue des mesures est plus interpellant, dans la mesure où il met en question la compréhension que ces personnes plus jeunes peuvent avoir du rôle de chacun dans la possible transmission du virus. Enfin le résultat relatif au sentiment d'efficacité personnelle (*Est-ce que je me sens capable de respecter les mesures ?*) invite à s'interroger sur l'environnement et les conditions d'existence, des personnes concernées. En effet, au moment de notre enquête, les cours en présentiel

avaient repris pour les étudiants, et certains ont témoigné de certaines difficultés à respecter les mesures de prévention en toutes circonstances, s'agissant en particulier de contacts avec leurs pairs ou avec les membres de leur famille (en cas de déplacements entre les kots et le domicile parental, par exemple).

Enfin, nos résultats montrent également que les **personnes plus défavorisées**, du fait d'un faible revenu et/ou d'un niveau d'éducation plus bas présentent des scores moins élevés aux questions qui sont relatives à la compréhension, l'utilité perçue et la facilité d'appliquer les mesures.

Un dernier résultat tout à fait interpellant de notre enquête et qui suscite de toutes nouvelles questions concerne la perception que les **personnes qui ont été personnellement touchées par le virus**, ont de la sévérité de la maladie. En effet, nous avons parmi nos répondants un tout petit nombre de personnes qui avaient été personnellement infectées par le virus (environ 70, ce qui correspond à moins de 5% de notre échantillon). Il faut rappeler ici que notre enquête a eu lieu à la rentrée de septembre, juste avant la deuxième vague et que le nombre de cas était alors inférieur à celui que nous connaissons aujourd'hui. Il est probable que si nous devions répliquer l'enquête, le nombre de répondants ayant été directement ou indirectement touchés par la maladie serait sans doute plus élevé. Ce qui nous a surpris dans les résultats que nous avons, c'est que ce petit nombre de personnes qui ont fait l'expérience de la maladie, ont des scores significativement moins élevés que le reste de nos répondants, par rapport à la sévérité de la maladie. Il est à noter que les personnes concernées appartiennent aux tranches d'âge les plus jeunes et les plus éduquées de notre échantillon et qu'elles ont probablement développé des formes moins sévères de la maladie et que, par ailleurs, les personnes ayant développé les formes les plus sévères n'étaient probablement pas en mesure de répondre à ce questionnaire. Ce résultat nous invite cependant à nous pencher sur les représentations et perceptions des personnes qui ont été touchées par le virus et à nous poser la question de savoir si des messages spécifiques devraient être élaborés, tenant compte de l'expérience vécue directement ou indirectement par un nombre grandissant de la population, afin de souligner en particulier que le virus peut toucher de manière plus bénigne certains de ceux qui y sont exposés, sans que cela n'en réduise sa dangerosité.

Enfin, certains groupes étaient sous-représentés dans notre échantillon, notamment les groupes représentant certaines minorités ethniques, ou encore les groupes les plus vulnérables du point de vue socio-économique (niveaux d'éducation et de revenus), peut-être parce que ce type d'enquête leur serait plus difficile d'accès, du fait d'un défaut de littératie numérique ou encore du fait d'une intériorisation pour certains, que leur avis compterait

moins. Ce ne sont que des hypothèses, bien sûr, mais ce que nous souhaitons souligner ici, c'est qu'il y a des voix qu'on entend moins et que le recours à des actions de promotion de la santé de proximité, dans le souci d'une communication plus inclusive et d'un

renforcement du pouvoir d'agir de chacun, a vraiment tout son sens.

Pour mémoire : les résultats complets peuvent être consultés sur DIAL <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:241832>

AFFILIATIONS

1. UClouvain/IRSS/RESO, B-1200 Bruxelles
2. UClouvain/IRSS/CRED, B-1200 Bruxelles
3. UClouvain/IPSY, B-1348 Louvain-la-Neuve

*les auteurs ont également contribué à cette recherche et sont présentés par ordre alphabétique

CORRESPONDANCE

MME ISABELLE AUJOULAT
Institut de recherche Santé & Société
Université catholique de Louvain
Clos Chapelle-aux-Champs 30.14
B-1200 Brussels
Belgique
isabelle.aujoulat@uclouvain.be

Réflexion sur la prise en charge de l'hydronéphrose anténatale

Hélène Legrand¹, Nathalie Godefroid², Axel Feytaerts³, Stéphane Thiry³, David Tuerlinckx⁴

Reflections on the management of antenatal hydronephrosis

Antenatal hydronephrosis is the most common congenital abnormality. The post-natal management is, however, still controversial, specifically concerning further testing, as well as and benefit of antibiotic prophylaxis. The systematic indication of performing a voiding cystourethrogram for vesicoureteral reflux screening and of prescribing antibiotic prophylaxis for preventing urinary tract infections has been increasingly questioned by recent study data.

A less aggressive approach is discussed here, which is essentially based on post-natal ultrasound findings. We herein propose an algorithm that is based on these study data.

KEY WORDS

Antenatal hydronephrosis, voiding cystourethrogram, antibiotic prophylaxis, management algorithm

Si l'hydronéphrose anténatale (HNA) est la malformation congénitale la plus fréquente, sa prise en charge est cependant controversée surtout en ce qui concerne le bilan à réaliser et l'intérêt d'une prophylaxie. Des études récentes remettent en doute l'indication systématique d'une cystographie à la recherche d'un reflux associé tout comme le bénéfice de l'antibioprophylaxie sur la survenue d'infection urinaire. Une approche moins agressive est discutée tenant compte essentiellement des données échographiques obtenues en postnatal.

Nous proposons un algorithme de prise en charge tenant compte de ces données.

INTRODUCTION

Il n'existe actuellement que peu de données et d'études concernant la prise en charge des hydronéphroses anténatales (HNA), ne permettant pas d'établir de recommandations généralisées. Celles-ci diffèrent en effet selon les centres et les pays. Ces dernières années, plusieurs études ont remis en question l'intérêt de la recherche systématique d'un reflux vésico-urétéral associé d'autant plus qu'une antibioprophylaxie dans la prévention des infections urinaires (IU) chez les enfants avec un reflux vésico-urétéral (RVU) est controversée. Il n'existe malheureusement que peu de données, parfois contradictoires, en ce qui concerne le bénéfice d'une antibioprophylaxie chez les patients avec HNA. Nous abordons le sujet afin de proposer un algorithme de prise en charge, sur base des données récentes de la littérature.

La prise en charge a pour objectif de détecter les enfants à risque de développer des lésions rénales tout en limitant les examens complémentaires inutiles ainsi que l'inquiétude parentale.

L'hydronéphrose anténatale est la malformation congénitale la plus fréquente touchant de 1 à 5% des grossesses. Il n'y pas de consensus clair quant à la définition d'un diamètre antéro-postérieur (DAP) du pyélon anormal.

Nous considérerons ici une hydronéphrose (HN) comme légère si le DAP du pyélon est inférieur à 7 mm au deuxième trimestre (T2) de la grossesse et inférieur à 9 mm au troisième trimestre (T3), modérée si le DAP du pyélon est de 7-10 mm au T2 et de 10-15 mm au T3, ou sévère si le DAP est supérieur à 10 mm au T2 et supérieur à 15 mm au T3. Dans la majorité des cas, l'hydronéphrose sera transitoire et bénigne, mais elle peut également être associée à des anomalies majeures de l'arbre urinaire.

L'ÉCHOGRAPHIE

Le premier examen à réaliser après la naissance est une échographie des voies urinaires. Cet examen non irradiant permettra de déterminer le degré d'hydronéphrose et de détecter des signes directs

ou indirects d'autres anomalies de l'arbre urinaire et/ou de souffrance rénale (épaisseur et apparence du parenchyme). Elle sera réalisée dès la reprise du poids de naissance (5-7 jours), ou dans les premières 48h de vie en cas d'une hydronéphrose anténatale sévère, d'une suspicion de valve de l'urètre postérieur, d'une hydronéphrose bilatérale ou sur rein unique, étant donné le risque de pathologie significative et la nécessité d'intervention précoce.

En termes de classification, l'hydronéphrose en période néonatale est considérée comme légère si le DAP du pyélon est inférieur à 10 mm, modérée s'il est de 10-15 mm et sévère s'il est supérieur à 15 mm. La classification SFU (*Society for Fetal Urology*) proposée en 1993 (1) est également utilisée (Figure 1) et reprend en plus l'épaisseur du parenchyme rénal. Nguyen *et al.* (2) a établi en 2014 un score (Figure 2) qui détermine le risque d'atteinte rénale et d'infections urinaires en fonction des anomalies échographiques retrouvées. Nous nous basons notamment sur ces scores pour établir notre algorithme de prise en charge.

FIGURE 1. Classification SFU (Society of Foetal Urology)

Grade	Central renal complex (=pelvis)	Renal parenchymal thickness
0	Intact	normal
I	Mild splitting=dilatation	normal
II	Moderate splitting, but complex, confined within renal border	normal
III	Marked splitting, pelvis dilated outside renal border, and calyces dilated	normal
IV	Further pelvicalyceal dilatation	thin

FIGURE 2. Stratification des risques de souffrance rénale et/ou d'anomalies des voies urinaires associées en fonction de critères échographiques. Nguyen HT et al.

Diamètre A-P = diamètre antéro-postérieur du pyélon

Diamètre A-P	10 -15 mm	> 15 mm	> 15 mm
Dilatation bassinnet	+/-	+	++
Dilatation calice	+/-	+	+
Epaisseur parenchyme	Normale	Normale	Anormale
Apparence parenchyme	Normale	Normale	Anormale
Uretères	Normaux	Normaux	Anormaux
Vessie	Normale	Normale	Normale/anormale
	P1 Risque faible	P2 Risque modéré	P3 Risque élevé

LA CYSTOGRAPHIE

Actuellement, la cystographie est communément admise dans le bilan des HNA modérées à sévères afin d'exclure un RVU associé considéré comme un facteur de risque d'infection urinaire et de cicatrice rénale. Il s'agit d'un examen coûteux, désagréable, irradiant, avec un risque d'infection urinaire estimé à 1% si on utilise le cathétérisme vésical.

Jusqu'à récemment, elle faisait systématiquement partie du bilan des enfants avec syndrome de jonction, la prévalence de RVU étant estimée à 30% chez ces patients.

La méta-analyse Weitz (3) étudie l'intérêt d'une cystographie pour détecter un RVU chez les patients avec syndrome de jonction, l'étiologie d'HNA la plus fréquente après l'HNA transitoire. Elle se base sur 20 études rétrospectives et environ 2000 enfants (0-18 ans) chez qui le diagnostic de syndrome de jonction a été posé par scintigraphie ou IRM, et tente de déterminer la prévalence réelle du RVU chez ces patients. Les auteurs estiment une prévalence de RVU dans la population générale de 1.6 à 2.6 %. Celle-ci est probablement sous-estimée étant donné qu'on ne peut faire subir de cystographie de dépistage chez des enfants sains.

La prévalence de RVU estimée chez les patients avec syndrome de jonction ne serait que trois fois supérieure (8.2% CI 6.2-11.5% ; n=2089) chez les enfants < 18 ans et quatre à cinq fois supérieure (11.1% CI 2.5-17.7% ; n=408) chez les enfants < 2 ans. Le screening des RVU chez les enfants avec syndrome de jonction n'est donc pas indiqué de façon systématique.

L'étude rétrospective Hodhod *et al.* (4) examine l'indication d'une cystographie en fonction de la présence d'une dilatation urétérale à l'échographie (> 4 mm). L'étude se base sur 148 enfants avec une HNA SFU grade 3 et 4 ou un DAP supérieur à 10 mm.

Les résultats montrent que la présence d'une dilatation urétérale à l'échographie a une valeur prédictive négative importante (96.5%) pour la présence d'un RVU, et encore plus importante (100%) pour la présence d'un RVU de haut grade. Ces résultats plaident pour une limitation des indications de cystographie aux patients ayant une dilatation urétérale à l'échographie.

En cas de RVU avéré, le gain d'une antibioprophylaxie (ABP) par rapport au développement de cicatrices rénales reste controversé. L'étude RIVUR (5) en 2014 compare ainsi l'efficacité d'une antibioprophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole *versus* placebo chez près de 600 enfants de 2 à 71 mois avec RVU, suivis pendant une période de 2 ans. L'étude montre que malgré un taux augmenté d'IU de près de 50 % chez les RVU de haut grade non traités, les cicatrices rénales ne sont quant à elles pas majorées dans le groupe sans antibioprophylaxie (11.8 % sous ABP *versus* 10.2% sous placebo). En effet, la majorité des cicatrices rénales seraient d'origine congénitale,

suite à un développement rénal anormal, et non d'origine acquise suite aux infections urinaires. De plus, la majorité des RVU s'améliorent voire disparaissent par la suite. Compte tenu du gain discutable d'une ABP chez les patients avec RVU en termes de cicatrices rénales, il semblerait judicieux de restreindre l'indication des cystographies aux patients avec HN plus dilatation urétérale, avant toute chirurgie ou en cas d'IU récidivantes (étant donné l'impact social et financier de celles-ci).

LA SCINTIGRAPHIE AVEC ADMINISTRATION DE DIURÉTIQUE (SCINTIGRAPHIE MAG3LASIX) ET LA SCINTIGRAPHIE À L'ACIDE DIMERCAPTOSUCCINIQUE (DMSA)

La scintigraphie rénale avec administration de diurétique (furosémide) est utilisée pour le diagnostic d'une obstruction de l'arbre urinaire. Le radio-isotope le plus utilisé est le technétium-99m-mercaptoacétyltriglycine (Tc-99m-MAG3) qui est absorbé par le cortex rénal, filtré à travers la membrane basale glomérulaire vers les tubules rénaux et excrété dans le pyélon et les voies urinaires. Cet examen permet de mesurer le temps de drainage à partir du pyélon rénal et permet d'estimer la fonction rénale relative. En général, un temps de demi-vie de plus de 20 minutes pour éliminer l'isotope est considéré comme un indicateur d'obstruction.

Nous utiliserons la scintigraphie avec administration de diurétiques chez les patients avec HNA présentant des signes échographiques d'obstruction des voies urinaires (ex : dilatation urétérale, atrophie du parenchyme, ...).

La scintigraphie DMSA est un examen statique, réalisé après l'injection intraveineuse de 99mTc-DMSA qui sera capté par les cellules du tubule contourné proximal. L'activité rénale mesurée reflète donc la masse corticale fonctionnelle, et permet ainsi d'évaluer le retentissement fonctionnel des uropathies malformatives et celui de leurs complications.

L'étude Visuri *et al.* (6) étudie chez 125 patients avec HNA la valeur de la scintigraphie rénale comme moyen diagnostique du RVU de haut grade. Les résultats montrent qu'une fonction rénale relative inférieure à 44 % à la scintigraphie rénale (DMSA ou Mag3furosémide) était retrouvée chez 70 % des patients avec un RVU de grade 4-5. La scintigraphie rénale n'est donc pas suffisamment sensible pour déterminer à elle seule l'indication d'une cystographie, mais peut servir d'outil dans la prise en charge et le bilan des enfants avec HNA.

L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Si l'antibioprophylaxie des infections urinaires est en général recommandée chez les nourrissons avec HNA, il n'existe que peu d'arguments scientifiques

pour défendre une telle attitude étant donné l'absence d'étude placebo-contrôle (7). La méta-analyse d'Easterbrook (8) en 2017 étudie une population d'enfants de moins de 2 ans, avec un diagnostic d'HNA.

Les grades SFU I et II et les DAP du pyélon rénal inférieurs à 15 mm sont considérés comme HNA de bas grade. L'HNA de haut grade est quant à elle définie comme un DAP supérieur à 15 mm ou des grades SFU III et IV. Dix études ont été sélectionnées (6 prospectives, 4 rétrospectives, aucune étude randomisée), cumulant un total de 3909 patients. On observe dans cette méta-analyse un taux d'IU chez les patients avec ABP (9.9% CI 95% 7.4-11.4) similaire à celui des patients ne recevant pas d'ABP (7.5% CI 95% 6.4-8.6). Néanmoins, l'OR étant de 0.84 (IC 95% 0.45-1.55), ces résultats pourraient indiquer un léger effet protecteur de l'ABP en cas d'HNA de haut grade, même s'ils ne s'avèrent pas statistiquement significatifs. Aussi, suite au manque de données, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée en ce qui concerne l'association entre l'utilisation d'ABP et le sexe, le grade d'HN, la circoncision et la présence de RVU. Il reste dès lors prudent d'offrir une ABP chez les patients avec HN de haut grade en attente d'études de meilleure qualité, et randomisées. En Belgique, selon le consensus INAMI 2016 (9), le choix de l'ABP se portera en dessous de l'âge de 2 mois sur l'amoxicilline (10-25mg/kg/jour en deux prises) ou la céphalexine (10mg/kg/jour en deux prises), et après l'âge de 2 mois vers le triméthoprim-sulfaméthoxazole ou triméthoprim seul (2mg/kg/jour de triméthoprim en une prise) ou vers la nitrofurantoïne (1-2mg/kg/jour en une prise).

DISCUSSION DE L'ALGORITHME

Nous proposons ci-dessous un algorithme (Figures 3 à 6) de prise en charge en fonction des données discutées précédemment. Il convient néanmoins d'adapter celle-ci au cas par cas en favorisant une approche multidisciplinaire et centrée sur le patient. Rappelons également qu'il est important d'exclure rapidement une IU chez tout enfant avec HNA présentant un épisode fébrile, ainsi que de contrôler les facteurs favorisant les IU, notamment la constipation et le phimosis.

Dans le cas d'une suspicion d'HNA lors des échographies prénatales, nous proposons de réaliser une échographie des voies urinaires dès la reprise du

poids de naissance (J5-7), ou dans les 48 premières heures de vie en cas d'hydronéphrose anténatale sévère, de suspicion de valve de l'urètre postérieur, d'hydronéphrose bilatérale ou sur rein unique.

L'échographie nous renseignera sur le degré d'HN ainsi que sur les signes directs et indirects de pathologie associée et/ou de souffrance rénale.

Nous proposons d'offrir une antibioprophylaxie dès la naissance aux patients avec une HN prénatale sévère en l'attente de l'échographie post-natale.

En cas d'hydronéphrose légère (DAP < 10 mm), nous proposons un suivi échographique (à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois) jusqu'à l'observation à deux reprises d'une normalisation du DAP et de l'absence d'anomalies associées. Nous ne recommandons pas d'antibioprophylaxie à ce stade.

En cas d'hydronéphrose modérée (DAP 10-15mm), nous baserons notre prise en charge sur la présence de signes échographiques de pathologies associées et/ou de souffrance rénale (soit dilatation des uretères, anomalie du parenchyme).

Dans le cas où aucune autre anomalie n'est retrouvée, nous proposons un suivi échographique à 1 mois puis trimestriel.

Nous ne proposons à ce stade pas d'antibioprophylaxie d'emblée.

Dans le cas contraire, il semble justifié d'élargir le bilan. Une cystographie sera réalisée si un RVU est suspecté, une scintigraphie rénale avec administration de diurétique en cas de suspicion d'obstruction des voies urinaires et/ou une scintigraphie au Tc-99m DMSA pour évaluer l'intégrité du parenchyme rénal ainsi que la fonction relative. Il en est de même en cas d'infections urinaires récidivantes.

En cas d'hydronéphrose sévère (DAP > 15 mm), nous recommandons l'administration d'une antibioprophylaxie d'emblée. Dans la majorité des cas, des signes de pathologies associées seront présents à l'échographie.

Dans ce cas, un bilan complémentaire par cystographie et scintigraphie rénale (Mag3- Lasix et/ou DMSA) pourrait être indiqué. En cas d'absence d'autres anomalies échographiques, il convient de décider de la suite de la prise en charge en fonction du contexte. Un suivi échographique seul est possible chez un enfant n'ayant pas présenté d'infections urinaires et vivant dans un environnement favorable à un suivi optimal. Dans le cas contraire, un bilan plus étendu doit être envisagé.

FIGURE 3. Premier bilan post-natal suite au diagnostic anténatal d'hydronéphrose

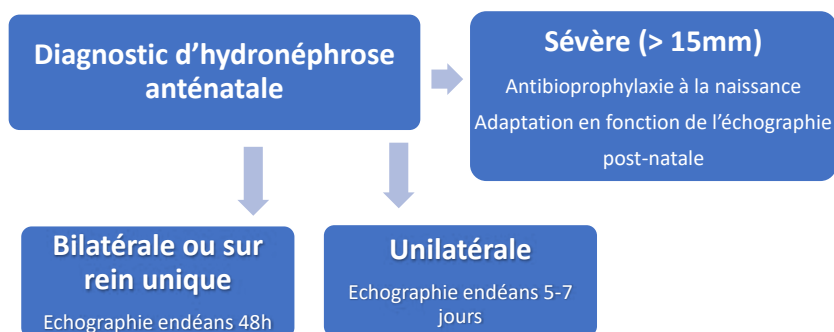
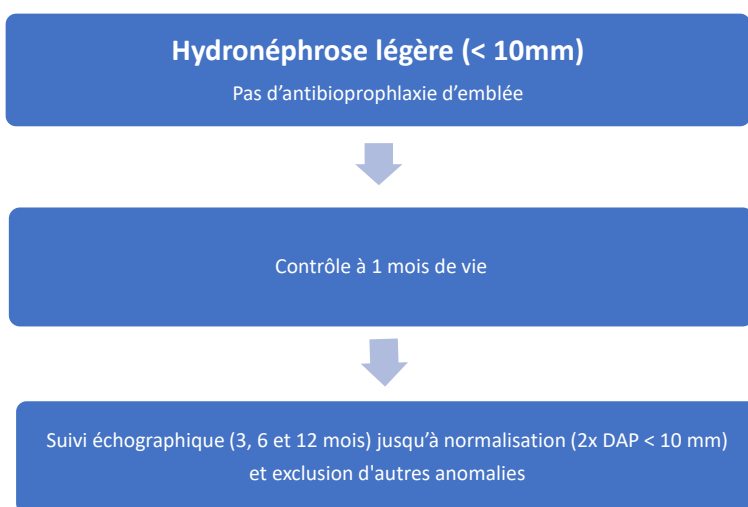
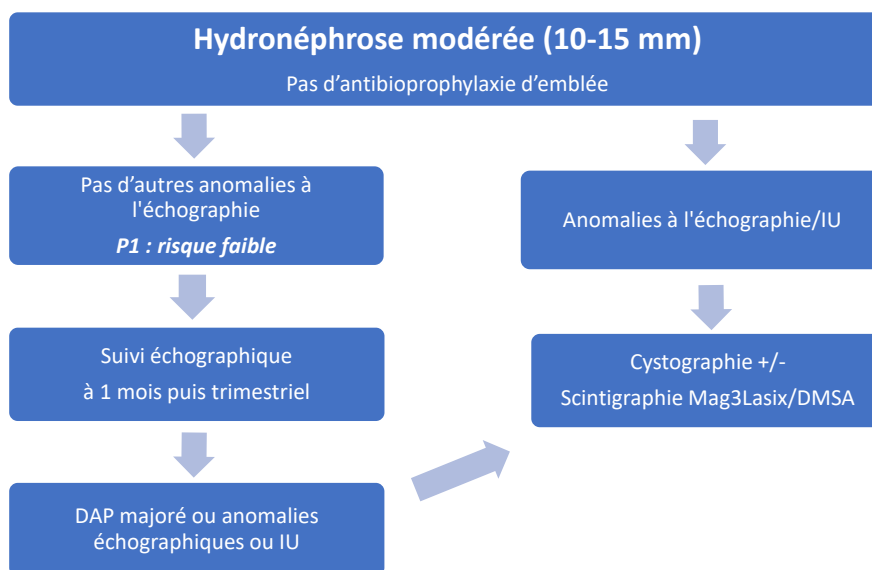


FIGURE 4. Algorithme de prise en charge d'une hydronéphrose légère



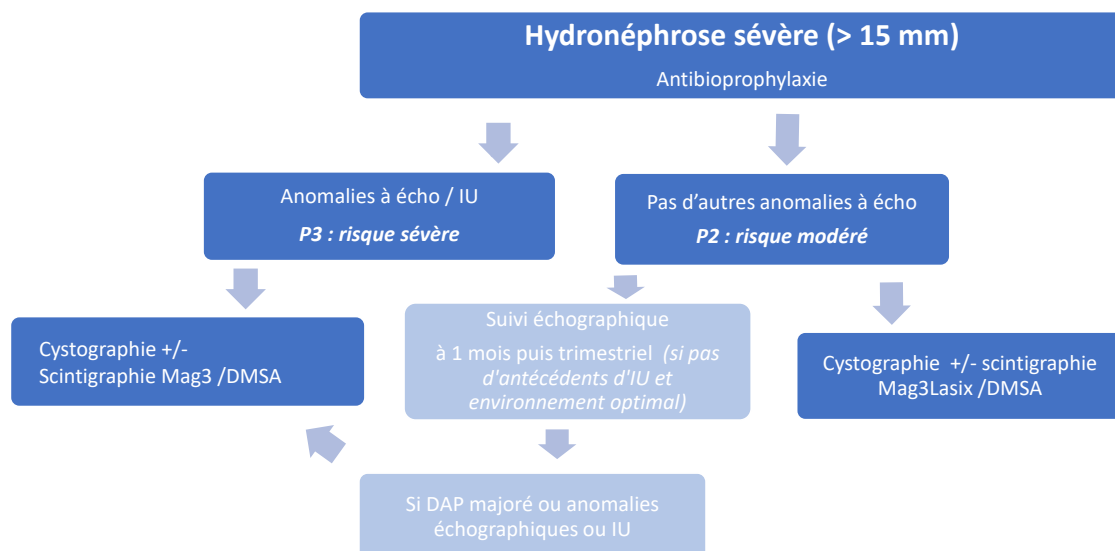
DAP = diamètre antéro-postérieur du pyélon

FIGURE 5. Algorithme de prise en charge d'une hydronéphrose modérée



DAP = diamètre antéro-postérieur du pyélon
IU= infections urinaires

FIGURE 6. Algorithme de prise en charge d'une hydronéphrose sévère



DAP = diamètre antéro-postérieur du pyélon
IU = infections urinaires

CONCLUSION

L'hydronéphrose anténatale est un diagnostic fréquent. Dans la majorité des cas, elle est bénigne et de résolution spontanée, mais elle peut également être associée à des malformations de l'arbre urinaire. La prise en charge reste controversée, et diffère selon les centres et les pays.

L'échographie demeure le premier examen complémentaire. Elle nous renseignera sur le degré d'HN et sur les signes directs et indirects de pathologies associées et de souffrance rénale. L'indication de la cystographie doit rester limitée aux patients présentant des signes échographiques suspects de RVU de

haut grade ainsi qu'aux patients avec IU récidivantes. La scintigraphie rénale avec administration de diurétiques sera réservée aux patients avec suspicion d'obstruction des voies urinaires.

En ce qui concerne l'antibioprophylaxie dans l'HNA, elle reste indiquée en cas d'HN de haut grade, malgré de récentes études mettant en doute l'efficacité de cette dernière.

Nous proposons un algorithme (Figures 3 à 6) de prise en charge en fonction de ces récentes données. Il convient néanmoins d'adapter la prise en charge au cas par cas en favorisant une approche multidisciplinaire et centrée sur le patient.

RÉFÉRENCES

1. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction to the system used by the society for fetal urology. *Pediatr Radiol*. 1993 Oct 1;23(6): 478-80.
2. Nguyen HT, Benson CB, *et al*. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation. *J Pediatr Urol*. 2014 Dec;10(6):982-98.
3. Weitz M, Schmidt M. To screen or not to screen for vesicoureteral reflux in children with ureteropelvic junction obstruction: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2017 Jan;176(1):1-9. doi: 10.1007/s00431-016-2818-3.
4. Hodhoh A, Capolicchio JP, *et al*. Influence of postnatal hydroureter in determining the need for voiding cystourethrogram in children with high grade hydronephrosis. *Arab J Urol* 2018, 16(2): 238-244.
5. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014, 370 (25):2367-76.
6. Visuri *et al*. Reduced differential renal function in scintigraphy predicted high-grade vesicoureteral reflux in children with antenatal hydronephrosis. *Acta Paediatrica* 2018. DOI:10.1111/apa.1453.
7. Braga LH, Mijovic H, Farrokhyar F, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):e251-61. doi: 10.1542/peds.2012-1870.
8. Meta-analyse Easterbrook *et al*. Antibiotic prophylaxis for prevention of urinary tract infections in prenatal hydronephrosis : An updated systematic review. *Canadian Urological Association J* 2017 ; 11 (3-11).
9. Consensus INAMI. L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. 2016 ; 161-186.

AFFILIATIONS

Cliniques Universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Service de Pédiatrie
2. Néphrologie pédiatrique
3. Urologie

CHU UCL-Namur-Site Godinne, B-5530 Yvoir

4. Service de Pédiatrie, CHU Dinant-Godinne, B-5530 Yvoir

CORRESPONDANCE

DR. HÉLÈNE LEGRAND.
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Pédiatrie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
helene.legrand@student.uclouvain.be

LIPERCOSYL[®]

atorvastatine / perindopril arginine

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL[®]

perindopril arginine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine



Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds associée à une séroconversion cytomégalo-virus durant la grossesse

Moïra Poncelet¹, Catherine Lambert², Pierre Bernard¹

Autoimmune hemolytic anemia warm antibody type associated with seroconversion for cytomegalovirus infection during pregnancy

Autoimmune hemolytic anemia, specifically during pregnancy, is an uncommon hematological disorder, which causes premature destruction of red blood cells. While it may be idiopathic, this disorder may also be secondary to an underlying condition. Whatever its etiology, this disease is associated with high maternal, fetal, and neonatal morbidity, which is due to the transplacental passage of immunoglobulins G (IgG). This highlights the usefulness of diagnosing and managing this pathology, which is a real challenge, given the lack of codified recommendations published in the literature.

KEY WORDS

Autoimmune hemolytic anemia, warm antibody, pregnancy, seroconversion for cytomegalovirus

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est un désordre hématologique peu fréquent, particulièrement durant la grossesse, conduisant à la destruction prématurée des hématies. Bien qu'elle puisse être idiopathique, elle peut également être secondaire à une maladie sous-jacente. Quelle qu'en soit la cause, elle est grevée d'une morbi-mortalité maternelle, fœtale et néonatale principalement liée au passage transplacentaire des immunoglobulines de type IgG. Ceci souligne l'importance du diagnostic de cette pathologie et de sa prise en charge, ce qui représente un réel défi en l'absence de lignes de conduite bien codifiées dans la littérature.

What do we know about the topic?

Apart from the case of pregnancy, guidelines on the management of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) are clear and consistent. While the major adverse obstetrical consequences of AIHA are now well-established, the literature on AIHA during pregnancy is still scarce, containing very little data, specifically with respect to the recommended obstetrical treatment and follow-up.

Que savons-nous à ce propos ?

Les guidelines concernant le traitement d'une AHAI en dehors de la grossesse sont claires et précises. Cependant, bien qu'il soit formellement établi que l'AHA puisse être responsable de conséquences obstétricales majeures, les données à propos de cette pathologie durant la grossesse sont peu nombreuses dans la littérature, tout particulièrement en ce qui concerne la prise en charge et le suivi obstétrical recommandé.

What is the contribution of this article?

The article presents a case report concerning a rare etiology of warm-antibody autoimmune hemolytic anemia during pregnancy. The report briefly summarizes the pathology of this condition and its potential consequences on the obstetrical outcomes, as well as the management of this condition during pregnancy.

Que nous apporte cet article ?

L'article rapporte une étiologie rare d'AHA à anticorps chauds durant la grossesse, à savoir une infection à CMV. Il rappelle brièvement cette pathologie et ses potentielles conséquences sur le pronostic obstétrical. Enfin, il synthétise sa prise en charge durant la grossesse.

OBSERVATION CLINIQUE

Une femme de 29 ans est admise dans le service d'obstétrique à 15 semaines gestationnelles et 5 jours pour bilan d'une asthénie et de céphalées inhabituelles.

Dans ses antécédents personnels et familiaux, on ne retient aucun élément relevant. Sur le plan gynéco-obstétrical, il s'agit d'une patiente G2P1 ayant accouché à terme par voie basse, en 2018, d'une petite fille pesant 3700 grammes après une grossesse sans particularité.

Le suivi prénatal de la grossesse actuelle se révèle sans particularité jusqu'à l'évènement rapporté. La patiente est de groupe sanguin O rhésus positif, immunisée contre la rubéole mais non immunisée contre la toxoplasmose et le cytomégalovirus avec un dernier contrôle sérologique négatif (IgM et IgG) remontant au mois précédant l'évènement. Elle ne prend aucun traitement si ce n'est des vitamines de grossesse.

À l'anamnèse, elle décrit un tableau clinique conjuguant une asthénie, des céphalées holocrâniennes et une dyspnée d'aggravation progressive évoluant depuis 3 semaines. Elle ne rapporte aucune plainte gynéco-obstétricale.

À l'admission, les paramètres vitaux révèlent une tachycardie (111 bpm) sans hypotension, fièvre ou désaturation. À l'examen clinique, on note une pâleur cutanée sans ictère notable. L'abdomen est souple, dépressible avec une sensibilité en hypochondre droit à la palpation profonde, sans hépato-splénomégalie.

La biologie objective une anémie normocytaire, régénérative (Hb 6,8 g/dL, MCV 92,8 fL, réticulocytes $133.000/mm^3$) d'origine hémolytique (LDH 609 UI/L, bilirubinémie indirecte 1 mg/dL, haptoglobine < 0,1 g/L, absence de schizocytes). La morphologie érythrocytaire révèle une polychromatophilie ainsi qu'une anisocytose. La ferritine est augmentée (1816 µg/L), l'acide folique et la vitamine B12 sont dans les normes.

L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale. Le test de Coombs direct est positif (IgG et C3d) et la recherche d'agglutinines irrégulières est négative. La recherche d'agglutinines froides ainsi que d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne par cytométrie en flux sont également négatives.

Le reste de la biologie objective une cytolyse hépatique modérée (GOT 97 U/L, GPT 87 U/L) sans majoration des gamma-GT, une hyperleucocytose modérée ($10.280/mm^3$) et une majoration de la CRP (23,4 mg/L). Le sédiment urinaire démontre l'absence d'hémoglobinurie.

La recherche des maladies auto-immunes s'avère négative, et en sérologie, on note une infection active à CMV avec la présence d'IgG (6 U/mL), la positivité des IgM ainsi qu'une PCR CMV positive (984

copies/mL).

L'absence d'autres causes évidentes liées à l'hémolyse auto-immune et la séroconversion à CMV évoquent le diagnostic d'AHAI à anticorps chauds secondaire à une infection virale par CMV.

Sur le plan obstétrical, l'échographie pré-morphologique révèle un fœtus eutrophique pour l'âge gestationnel, sans aucun signe d'infection fœtale au CMV.

Un traitement par corticoïdes (méthylprednisolone, 80 mg/jour) et une supplémentation en acide folique (4 mg/jour) sont donc instaurés. Devant la persistance de stigmates francs d'hémolyse et le pronostic potentiellement défavorable tant pour la patiente que pour le fœtus, nous décidons d'administrer deux cures (à 4 jours d'intervalle) d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à raison d'1g/kg/jour. Ce traitement permet une évolution satisfaisante tant clinique que biologique sans nécessiter de transfusion sanguine.

La patiente regagne son domicile après 10 jours d'hospitalisation en poursuivant la prise d'acide folique. Un suivi biologique est prévu en ambulatoire. Les contrôles, réalisés à 1 et 4 mois, objectivent une hémoglobine à 8 puis à 10,1 g/dL avec normalisation des stigmates d'hémolyse. Enfin, au dernier contrôle biologique, le Coombs direct est négatif.

Le suivi échographique obstétrical se révèle rassurant. L'IRM fœtale réalisée à 32 semaines gestationnelles est normale en particulier quant au développement du système nerveux central du fœtus.

La patiente accouche le 30/06/2020 à 39 semaines gestationnelles et 5 jours. Le nouveau-né, de sexe féminin, pèse 4210 grammes, son score d'Apgar est de 9/10/10. L'évolution néo-natale est sans particularité.

INTRODUCTION - TYPES D'AHAI

L'AHAI, caractérisée par la destruction prématurée des globules rouges, est un désordre hématologique rare, particulièrement durant la grossesse (1-2). Avec une discrète prédominance féminine, la prévalence des AHAI est estimée à 17/100.000 dans la population générale adulte et à 1/140.000 grossesses (3-4).

La destruction érythrocytaire est secondaire à la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigène(s) situé(s) à la surface des hématies (5). Selon l'isotype et les caractéristiques immunochimiques de l'anticorps en cause, on distingue principalement deux formes d'AHAI.

Dans la forme à auto-anticorps dits « chauds », représentant 48 à 70% des cas, il s'agit principalement d'immunoglobulines de type IgG dont l'« optimum thermique » s'exerce à des températures proches de 37°C, fixant ou non le complément, et responsables d'une hémolyse majoritairement extravasculaire (2).

Dans la forme à auto-anticorps dits « froids », représentant 15 à 25% des cas, il s'agit principalement

d'immunoglobulines de type IgM dont l'activité hémolytique optimale se situe sous 25°C, fixant le complément, et responsables d'une destruction érythrocytaire intra- ou extravasculaire selon l'activation complète ou incomplète du complément (2-3).

La moitié des cas sont idiopathiques (ou primaires), mais les AHAI peuvent également être secondaires à une cause sous-jacente (6-7). Pour les AHAI à anticorps « chauds », on retiendra essentiellement un désordre lymphoprolifératif, une maladie auto-immune, une infection (principalement virale), une exposition à un traitement médicamenteux ou la présence d'un kyste dermoïde ovarien (2-3). Les AHAI à anticorps « froids » peuvent, quant à elles, être associées à une pathologie maligne ou auto-immune ainsi qu'à une infection. C'est dans ce sous-groupe que l'on retrouve « la maladie des agglutinines froides » ou « l'hémoglobininurie paroxystique nocturne » (7).

Si la majorité des AHAI rapportées durant la grossesse sont idiopathiques, des AHAI secondaires sont également décrites, principalement en association au lupus systémique ou au PTI, entrant alors dans le contexte d'un syndrome d'Evans (2-8). L'association entre une infection à CMV et une AHAI a préalablement été rapportée dans la littérature, et ce principalement chez des patients immunodéprimés (9). Cette association, dont la prévalence n'est pas claire et semble sous-estimée, n'est que très peu décrite pendant la grossesse.

CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

Les caractéristiques propres à l'anticorps, particulièrement le type d'anticorps et l'optimum thermique, ainsi que l'éventuelle fixation du complément, influencent la clinique. Celle-ci dépend également du degré d'anémie (asthénie, dyspnée, palpitations, pâleur) et de la présence de signes d'hémolyse (ictère, splénomégalie, hémoglobininurie) (2-3). De plus, l'AHAI à anticorps « froids » est associée à d'autres manifestations déclenchées par l'exposition au froid (2). Bien que tous les types d'AHAI peuvent évoluer de façon aiguë et transitoire ou de façon chronique, l'AHAI secondaire à une infection est généralement peu symptomatique et de courte durée (2).

Le diagnostic d'une AHAI repose essentiellement sur les valeurs de laboratoire. On retrouve une anémie hémolytique d'intensité variable (baisse de l'hémoglobine, majoration du taux de LDH, consommation de l'haptoglobine, hyperbilirubinémie indirecte, réticulocytose, hémosidérinurie voire hémoglobininurie) combinée à la présence d'anticorps anti-érythrocytaires et/ou du complément attestant de la nature auto-immune de l'anémie et mis en évidence à l'aide du test de Coombs direct (2-3). L'anémie est normo- ou macrocytaire (6) selon le degré de réticulocytose. Les marqueurs les plus fiables pour attester du caractère hémolytique de l'anémie sont la dimi-

nution de l'haptoglobine et la majoration des LDH (2). Une hyper-ferritinémie peut s'observer dans les hémolyses extravasculaires tandis que les hémolyses intravasculaires peuvent s'accompagner d'une fuite rénale de fer (2).

Enfin, le frottis sanguin objective une polychromatophilie et une anisocytose (liées à la réticulocytose) ainsi qu'une sphérocytose (liée à la phagocytose incomplète des érythrocytes par les macrophages spléniques) (2).

PRONOSTIC OBSTÉTRICAL

Bien que le pronostic maternel soit généralement bon (3), l'impact d'une AHAI sur le pronostic obstétrical n'est pas négligeable (10). Il est lié à plusieurs facteurs : l'anémie maternelle, la présence d'immunoglobulines, l'état d'hypercoagulabilité et l'activation excessive du système du complément. D'ailleurs, déjà en 1973, Chaplin démontrait un risque accru de morts in utéro et néonatales et d'anémies néonatales sévères compliquant les AHAI gravidiques (8-10).

Premièrement, l'anémie, quelle que soit sa cause, est associée à un risque majoré de retard de croissance intra-utérin, d'accouchement prématuré et de mortalité périnatale (1-8).

Deuxièmement, les immunoglobulines maternelles de type IgG, possédant un récepteur spécifique sur le syncytiotrophoblaste, sont capables de passer la barrière placentaire et d'induire une hémolyse fœtale et/ou néonatale (2-3). Il n'y a pas de relation entre la sévérité de l'anémie maternelle et le retentissement obstétrical ; même en l'absence d'hémolyse active chez la patiente, une hémolyse sévère in utéro peut survenir (10-11). Enfin, bien que la majorité des nouveau-nés n'ait aucune séquelle post-natale, le test de Coombs direct réalisé sur le sang de cordon est souvent positif, avec un risque d'anémie et d'ictère néonataux présent dès les premiers jours de vie, perdurant jusqu'à 4 à 6 semaines après la naissance (3).

Troisièmement, plusieurs auteurs rapportent un état d'hypercoagulabilité dans les AHAI, expliqué par l'existence d'interactions entre la cascade du complément et celle de la coagulation (1). Il s'agit d'une association souvent méconnue des cliniciens mais contribuant pourtant à la morbi-mortalité de l'AHAI (3-6). En effet, le risque d'accident thromboembolique lié à l'AHAI est estimé à 11% si on se réfère à deux larges études avec, en corollaire, un risque de complications obstétricales majeures (2). Cette association explique pourquoi les AHAI à anticorps froids, où les IgM ne passent pas la barrière placentaire, sont également associées à des complications obstétricales non négligeables (1).

Ce risque thromboembolique peut être majoré selon l'origine de l'AHAI. En effet, une revue systématique concernant les infections sévères à CMV chez des patients immunocompétents rapporte la throm-

bose veineuse comme étant une des manifestations potentielles de l'infection, en rapport avec les propriétés pro-coagulantes intrinsèques du virus (12).

Enfin, bien que le système du complément soit primordial pour le développement placentaire et fœtal, son activation excessive peut être responsable de complications obstétricales telle qu'une fausse couche précoce, un retard de croissance intra-utérin, un trouble hypertensif gravidique ainsi qu'un accouchement prématuré (13).

PRISE EN CHARGE

Depuis 2019, de nouvelles lignes de conduite, élaborées par un groupement international d'experts, visent à standardiser l'approche thérapeutique des AHAI qui était, jusque-là, principalement basée sur des avis d'experts et des guidelines nationaux (2). Notons qu'elles concernent tout particulièrement les AHAI en dehors de l'état gravide.

La prise en charge des AHAI doit être adaptée au type d'AHAI. Nous allons aborder le traitement des AHAI à anticorps « chauds » primaires. Dans les AHAI secondaires, le traitement spécifique de la maladie sous-jacente est d'usage, même s'il n'est pas toujours efficace (2-7). Si la cause sous-jacente ne nécessite pas de traitement, l'AHAI peut usuellement être prise en charge de façon similaire à une AHAI primaire (7).

La principale indication du traitement d'une AHAI est l'anémie symptomatique (2).

En première ligne, la corticothérapie par voie générale, titrée à dose minimale effective (predniso(lo)ne, 1 mg/kg/jour) est utilisée de façon consensuelle, également pendant la grossesse. Son efficacité est évaluée à 80% (2-3-5). Une réponse au traitement peut s'observer parfois seulement plusieurs semaines après l'introduction de celui-ci (4). Un traitement substitutif en acide folique, comme support à l'érythropoïèse, est systématiquement instauré (3).

Une seconde ligne de traitement est envisagée en cas de cortico-résistance ou cortico-dépendance (2). Le traitement médicamenteux le plus étudié et efficace dans le traitement des AHAI à anticorps chauds est le Rituximab (375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines) (2-3). Effectif dans 79% des cas, il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B (2-5). Le temps moyen de réponse au traitement est de 3 à 6 semaines (2-6). À partir de 14 semaines d'aménorrhée, cette molécule traverse la barrière placentaire et est alors capable d'engendrer une lymphopénie B du fœtus et/ou du nouveau-né, souvent sans conséquence clinique (5-14). Une normalisation du taux de lymphocytes B a généralement lieu en 4 à 6 mois ; le fœtus ou nouveau-né doit dès lors être considéré comme immunodéprimé durant une période identique après la dernière injection maternelle (14). Il existe un risque majoré d'infections materno-fœtales secondaire à l'immu-

nosuppression transitoire induite par le traitement (14). Dès lors, bien que l'utilisation du Rituximab pendant la grossesse semble sécuritaire selon certains experts (3-5), pour d'autres, son utilisation ne devrait être envisagée que si elle est indispensable à la prise en charge de la pathologie maternelle (14).

La splénectomie, considérée comme la troisième ligne du traitement, atteint un taux de réponse de l'ordre de 70% dans les AHAI idiopathiques (2). Elle peut se compliquer d'infections secondaires et d'accidents thromboemboliques (2-3). Cette option chirurgicale est acceptée durant le second trimestre de la grossesse (3).

Les traitements immunosuppresseurs représentent une alternative à la splénectomie (2-3-5). Ils sont néanmoins associés à un risque accru d'infections materno-fœtales, en particulier le CMV, mais aussi de retards de croissance et de prématurité et ne sont utilisés qu'en dernier recours pendant la grossesse (5-14). L'efficacité de la cyclosporine dans le traitement d'une AHAI pendant la grossesse est décrite dans la littérature (15). L'azathioprine n'est pas contre-indiquée durant la grossesse, mais doit être administrée à la dose effective la plus basse (3-5). Le mycophénolate est quant à lui tératogène, avec un risque malformatif estimé à 25% si utilisé pendant le premier trimestre (5-14).

Le temps de réponse à certains traitements pouvant être long, il existe plusieurs options de prise en charge urgente de l'AHAI (2-3).

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont d'une efficacité limitée, évaluée à 40% pour des doses de 0,4 à 0,5 g/kg/jour (5 jours de traitement) (2-3). Les IgIV réduisent l'hémolyse fœtale dans les anémies hémolytiques du nouveau-né et pourraient être bénéfiques dans les AHAI compliquées d'anémie fœtale (3). Ce traitement n'est pas remboursé en Belgique.

Bien qu'une étude récente démontre l'absence de bénéfice en comparaison à l'administration d'une corticothérapie intraveineuse, il semble qu'une dose bolus initiale (ex. 500 mg) puisse être envisagée dans les anémies sévères ou fulminantes (2).

La plasmaphérèse, dont les données se limitent à des case-reports, pourrait être bénéfique en cas d'anémie sévère, en attendant l'obtention d'une réponse à d'autres traitements (2-3).

Enfin, la transfusion est réservée en cas d'instabilité hémodynamique, d'hypoxie ou d'anémie sévère (2-4).

La surveillance obstétricale dans les AHAI n'est pas formellement codifiée (4). À partir de 20 semaines d'aménorrhée, les guidelines proposent un suivi échographique évaluant la croissance fœtale et l'étude doppler de la vélocité maximale de l'artère cérébrale moyenne en vue de dépister une éventuelle anémie fœtale (2-3). Les investigations utilisées dans la prise en charge de l'allo-immunisation

rhésus sont généralement retenues (5). En effet, il est clairement établi que l'évaluation du pic systolique de vélocité (PSV) dans l'artère cérébrale moyenne est le meilleur outil non invasif de prédiction du risque d'anémie fœtale avec une sensibilité proche de 100% et un taux de faux positif de l'ordre de 12% pour l'anémie sévère (1-5). Les techniques invasives, telle que la cordocentèse, doivent être réservées en cas de PSV majorée (5).

Enfin, pendant la grossesse, une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire est à considérer (2-15).

À l'accouchement, il est conseillé de réaliser un test de Coombs direct sur le sang de cordon afin de guider la prise en charge néonatale (3). Le néonatalogue doit être averti du risque accru d'anémie et d'hyperbilirubinémie néonatales (2-3). La surveillance rapprochée doit se poursuivre jusqu'à 6 semaines après l'accouchement afin de détecter d'éventuels cas d'anémies tardives (2-3).

CONCLUSION

L'auto-immunisation anti-érythrocytaire au cours de la grossesse est une entité hématologique rare particulièrement lorsqu'elle est associée au CMV. Grevée d'une hétérogénéité clinique, son pronostic et sa prise en charge représentent un défi dans notre pratique courante.

Bien que la majorité des AHAI durant la grossesse soit de bon pronostic, le risque de complications maternelles, fœtales et néonatales n'est pas négligeable, que la positivité du test de Coombs soit antérieure ou non à la grossesse.

Actuellement, il n'existe pas de lignes de conduite standardisées concernant la prise en charge anténatale d'une AHAI. La surveillance obstétricale nécessite la mise en place d'une collaboration multidisciplinaire entre l'obstétricien, l'hématologue, le pédiatre en néonatalogie et en hématologie.

Les corticoïdes, les IgIV et la transfusion sanguine sont utilisés de façon consensuelle pendant la gros-

sesse et constituent un volet thérapeutique communément accepté. Bien que le traitement de première ligne soit clairement établi durant la grossesse, il y a peu de données concernant l'approche thérapeutique de deuxième ligne des AHAI où le risque fœtal des divers traitements n'est pas totalement établi.

L'on peut donc affirmer que la découverte d'une AHAI durant la grossesse, son impact sur le devenir obstétrical et sa prise en charge dans ce contexte sont autant d'éléments importants dans notre pratique mais restent encore, partiellement, sources d'interrogation.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La nature auto-immune de l'affection est confirmée par la positivité du test de Coombs direct et permet d'exclure les autres causes d'anémie hémolytique durant la grossesse.
- L'identification du type d'anticorps et la détermination de l'éventuelle cause sous-jacente sont primordiales pour établir le pronostic materno-obstétrical et définir une prise en charge adéquate.
- L'infection à CMV doit faire partie du diagnostic différentiel étiologique des AHAI même chez les patients immunocompétents.
- La prise en charge doit être multidisciplinaire.
- Le traitement de première ligne communément admis des AHAI pendant la grossesse est l'administration de corticoïdes, d'immunoglobulines et d'acide folique. Les immunoglobulines ne sont pas remboursées dans cette indication en Belgique. Il y a peu d'évidence concernant le traitement de deuxième ligne.
- La surveillance fœtale rapprochée est nécessaire vu le passage transplacentaire des IgG pouvant induire une hémolyse fœtale.
- Une hémolyse doit être systématiquement recherchée chez le nouveau-né à la naissance par la réalisation d'un test de Coombs direct.

RÉFÉRENCES

1. Maroto A, Martinez-Diago C, Tio G, Sagues M, Borrell A, Bonmati A *et al.* Autoimmune hemolytic anemia in pregnancy: a challenge for maternal and fetal follow-up. *J Maternal-Fetal & Neonatal Med.* 2020; 25: 1-3.
2. Jäger U, Barcellini W, Broome C, Gertz M, Hill A, Hill Q *et al.* Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews.* 2020; 41: 1-22.
3. Hill Q, Stamps R, Massey E, Grainger J, Provan D, Hill A, on behalf of the British Society of Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol.* 2016; 176: 395-411.
4. Naik R. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematology/Oncology Clin North Am.* 2015; 29(3): 445-453.
5. Laužikienė D, Ramašauskaitė D, Lūža T, Lenkutienė R. Pregnancy Induced Autoimmune Warm Antibodies Hemolytic Anemia: A Case Report. *Geburtshilfe Frauenheilkunde.* 2015; 75 (11): 1167-1171.
6. Hill A, Hill Q. Autoimmune hemolytic anemia. *Am Soc Hematol.* 2018; 382-389.
7. Hill Q, Stamps R, Massey E, Grainger J, Drew Provan, Hill A on behalf of the British Society of Haematology. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anemia. *Br J Haematol.* 2017; 177: 208-220.
8. Suzuki H, Yamanai K, Ogura J, Hirayama T, Yasumoto K, Shitanaka S *et al.* A Case of Pregnancy Complicated with Evans Syndrome with Sequential Development of Autoimmune Warm Antibody Hemolytic Anemia and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Hindawi – Case Reports in Obstetrics and Gynecology.* 2019; 1-5.
9. Taglietti F, Drapeau C, Grilli E, Capone A, Noto P, Topino S *et al.* Hemolytic anemia due to acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2010; 4: 334.
10. Durand JM, Salas S, Gauthier C, Crétel E, Jean R, Lacroze V *et al.* Danger des anticorps antiérythrocytaires au cours de la grossesse. *Rev Médecine Interne.* 1999; 20(8) : 693-695.
11. Sacks D, Platt L, Johnson C. Autoimmune hemolytic disease during pregnancy. *American J Obstet Gynecol.* 1981; 140 (8): 942-946.
12. Rafailidis P, Mourtzoukou E, Varbobitis I, Falagas M. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology.* 2008; 5: 1-7.
13. Regal J, Gilbert J, Burwick R. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Molecular Immunology.* 2015; 67(1), 56-70.
14. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) de l'hôpital Armand-Trousseau (Paris), sur <http://lecrat.fr>, consulté le 3/7/2020.
15. Piatek C, El-Hemaidi I, Feinstein D, Liebman H, Akhtari M. Management of immune-mediated cytopenias in pregnancy. *Autoimmunity Rev.* 2015; 14(9):806-811.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Obstétrique
2. Hématologie

CORRESPONDANCE

DR. MOIRA PONCELET.
Cliniques universitaires Saint-Luc
Obstétrique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
poncelet.moira@gmail.com

Prix valables pour les dosages FA	Prix public (€)	VIPO (€)	Actif (€)
XARELTO [®] 15mg 28comp.	72,59	8,00	12,10
XARELTO [®] 15mg 98comp.	230,44	9,90	15,00
XARELTO [®] 20mg 28comp.	72,59	8,00	12,10
XARELTO [®] 20mg 98comp.	230,44	9,90	15,00

says thank you to all healthcare professionals!

La protection pour vos patients FA* atteints de diabète¹



Depuis le 1er mai 2020, également remboursé chez les patients < 65 ans avec facteurs de risques associés :

- Insuffisance cardiaque
- Antécédents AVC/AIT
- Diabète
- Coronaropathie
- Hypertension artérielle

**FORMULAIRES DE REMBOURSEMENT DISPONIBLES
SUR LE SITE WEB DE L'INAMI/CIVARS.**

*Prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge ≥75 ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.

1. Bansilal S. et al; Am Heart J. 2015;170(4):675-682.e8.

Hamartome épidermique de type PENS («papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer»)

Marie Cuvelier ^{1*}, Josette André ², Didier Bessis ³, Pierre-Paul Roquet-Gravy ¹, Audrey Bulinckx ¹

Epidermal hamartoma type PENS («papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer»)

PENS hamartoma or "papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer" is a congenital epidermal hamartoma, which is characterized by specific histopathological features. We report a diagnosis of PENS hamartoma that was made in an 18-month-old girl.

Initially described by Torrelo *et al.* in 2011 (1), PENS hamartoma exhibits particular clinical features consisting of coalescent, verrucous, and light brown polygonal papules (2). The diagnosis is confirmed by histological examination, which, in the majority of cases, shows an alignment of epidermal basal cells and palissadic disposition of nuclei evoking a "skyline". In 2012, the term PENS Syndrome was retained, owing to new clinical descriptions associating light neurological abnormalities with these cutaneous lesions (2). PENS syndrome is a rare neuro-cutaneous syndrome, which involves one or more congenital epidermal hamartomas of PENS type, as well as non-specific neurological abnormalities (1-3). Neurological manifestations begin to occur during the first two years of life (1). A review of the literature identified 27 reported cases of PENS hamartomas (1-12), including some familial cases and other cases associated with neurological abnormalities (PENS syndrome). The physiopathology of PENS hamartoma and PENS syndrome remains unclear, whereas several hypotheses have been advanced (7).

KEY WORDS

PENS, epidermal nevus, skyline

L'hamartome PENS ou "papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer" est un hamartome épidermique congénital caractérisé par une histologie pathognomonique. Nous rapportons le cas d'hamartome PENS chez une fillette de 18 mois.

Initialement décrit en 2011 par Torrelo *et al.* (1), l'hamartome PENS présente des caractéristiques cliniques particulières : papules polygonales coalescentes, rugueuses et légèrement brunâtres (2). Le diagnostic est confirmé par l'examen histologique qui, dans la majorité des cas, montre un alignement des cellules basales épidermiques et une disposition palissadique des noyaux évoquant une « ligne d'horizon ». En 2012, est décrit le syndrome PENS qui associe des anomalies neurologiques à ces lésions cutanées (2). Le syndrome PENS est un syndrome neuro-cutané rare, associant un ou plusieurs hamartomes épidermiques congénitaux de type PENS et des anomalies neurologiques non spécifiques (1-3). Celles-ci débutent au cours des deux premières années de vie (1). Une revue de la littérature permet d'identifier 27 cas rapportés d'hamartomes PENS (1-12), certains sont familiaux et d'autres associés à des anomalies neurologiques diverses (syndrome PENS). La physiopathologie de l'hamartome PENS et du syndrome PENS reste inconnue mais plusieurs hypothèses ont été avancées (7).

Que savons-nous à ce propos ?

- L'hamartome PENS est une lésion cutanée congénitale de type papule polygonale rugueuse et légèrement brunâtre.
- L'histologie est pathognomonique.
- Des anomalies neurologiques peuvent être associées à ces lésions cutanées dans le cadre du syndrome PENS.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article illustré décrit la clinique des hamartomes PENS afin de permettre aux lecteurs de diagnostiquer cette pathologie.
- Il est important de reconnaître ces lésions cutanées afin de proposer aux patients le dépistage des anomalies neurologiques potentiellement associées.

What do we know about the topic??

- PENS hamartoma is a congenital skin lesion that consists of coalescent, verrucous, and light brown polygonal papules.
- The histology is pathognomonic.
- Neurological abnormalities may be associated with these skin lesions as part of PENS syndrome.

What does this article bring us?

- This illustrated article describes the clinical aspects of PENS hamartoma in an effort to help clinicians diagnose this pathology.
- It is crucial to recognize these skin lesions is important and search for potential associated neurological abnormalities.

INTRODUCTION

L'hamartome de type PENS (Papular Epidermal Nevus with « skyline » basal cell layer) est un hamartome épidermique congénital caractérisé cliniquement par des petites papules polygonales de couleur brun clair, disposées de façon coalescente sous une forme arrondie ou « en virgule » et histologiquement par un alignement régulier, bien délimité des kératocytes de la basale épidermique associé à une disposition palissadique de leurs noyaux (1-3). Le plus souvent multiples, ces hamartomes se développent généralement de façon sporadique mais quelques cas familiaux ont été rapportés (1). L'association de(s) hamartome(s) PENS à des atteintes neurologiques plus ou moins sévères définit le syndrome PENS (2). Nous rapportons une nouvelle observation d'hamartomes multiples de type PENS.

OBSERVATION

Une petite fille âgée de dix-huit mois, sans antécédent médical, était vue en consultation de dermatologie pour de petites papules verruqueuses asymptomatiques développées progressivement dans les mois suivants la naissance et globalement stables depuis. De couleur brun clair, d'une taille variant de 3 à 10 mm, et de forme arrondies ou linéaires (« en doigt de gant »), elles se localisaient sur le front, le cuir chevelu, le thorax, le pli rétro-auriculaire droit, la face interne des cuisses et le creux axillaire droit (Figures 1-5.). L'examen neurologique était normal.

L'enfant, était la cadette d'une fratrie de trois enfants. L'examen cutané de ses frères, âgés de quatre et cinq ans, tous deux sans antécédent neurologique, ne mettaient pas en évidence de lésion cutanée.

FIGURE 1. Hamartome PENS médiofrontal



FIGURE 2. Hamartome PENS en forme de virgule inversée sur le thorax



FIGURE 3. Hamartome PENS rétroauriculaire droit

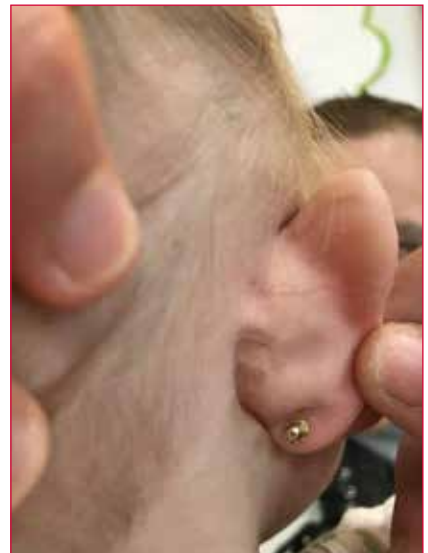


FIGURE 4. Aspect de papules polygonales d'un hamartome PENS de la cuisse

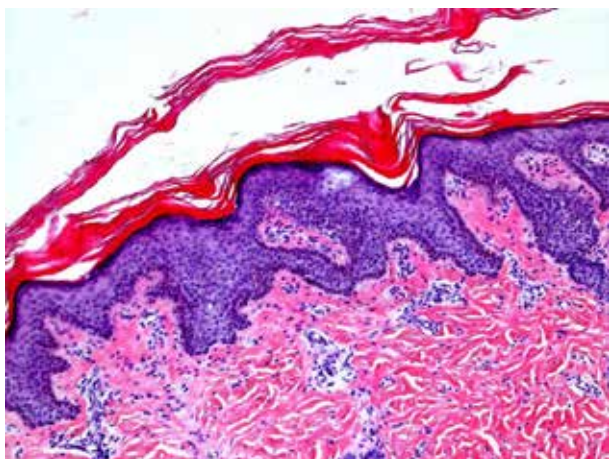


FIGURE 5. Hamartome PENS de la face interne de la cuisse gauche



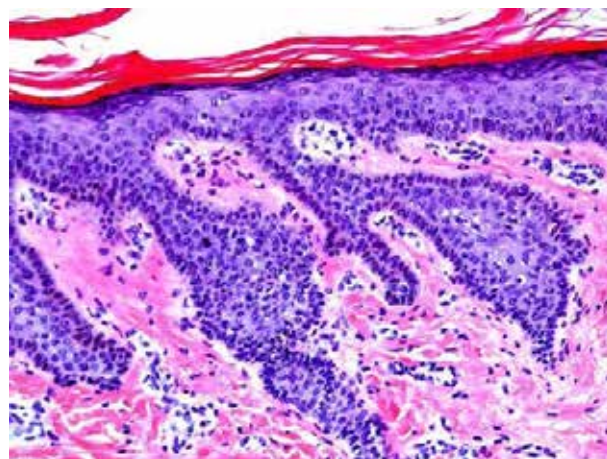
L'examen histologique d'une lésion kératosique mettait en évidence une couche cornée épaisse, très discrètement et focalement parakératosique surmontant un épiderme acanthosique avec des bourgeons larges et rectangulaires. À une extrémité de la

FIGURE 6. Epiderme acanthosique avec des bourgeons larges et rectangulaires. La couche cornée est épaisse, très discrètement et focalement parakératosique



biopsie, les cellules basales possédaient des noyaux palissadiques organisés de façon linéaire évoquant une ligne d'horizon (Figures 6. et 7.) permettant d'établir le diagnostic d'hamartome PENS.

FIGURE 7. Les cellules basales possèdent des noyaux palissadiques organisés évoquant une « skyline » ou ligne d'horizon



DISCUSSION

Depuis la description initiale en 2011 par Torrelo *et al.* (1), vingt-huit observations d'hamartome PENS unique ou multiple ont été décrites permettant d'affiner leur description clinique et éventuellement syndromique (Tableau 1).

Les lésions cutanées sont de découverte congénitale ou au cours des premières semaines suivant la naissance, avec un sex-ratio presque équilibré (M/F de 0,52). Elles sont le plus souvent multiples (93%), de 2 à 18 lésions (moyenne de 6). Leur présentation clinique est caractéristique, constituée par des petites papules millimétriques de forme polygonale, de couleur blanchâtre, rosée ou brun clair, avec une surface kératosique plane parfois papillomateuse. Ces papules sont et coalescentes en petites plaques le plus souvent de taille centimétrique, de forme circulaire, linéaire ou de façon évocatrice, incurvée « en virgule ». L'hamartome PENS siège avec prédilection sur les membres (80%), le tronc (60%), plus rarement le cou (30%) et le visage (20%), tandis que les mains, les pieds et les muqueuses sont classiquement épargnées.

L'examen dermoscopique est peu spécifique et met en évidence des caractéristiques similaires à celles observées au cours des hamartomes kératinocytaires : un pseudo réseau, des globules et des pseudokystes (13). Le diagnostic est confirmé par l'examen histologique qui, dans la majorité des cas, révèle un alignement des cellules basales épidermiques et une disposition palissadique des noyaux évoquant une ligne d'horizon (« skyline »). Cet aspect histologique n'est cependant pas constant et sa présence n'est pas indispensable au diagnostic (3).

La présence de manifestations neurologiques associées à l'hamartome PENS définissant le syndrome PENS est rapportée dans 37% des cas. Ces atteintes apparaissent au cours des deux premières années de vie, non spécifiques et de sévérité variable (3-5) : retard psychomoteur, difficultés d'apprentissage, dyslexie, épilepsie, hyperactivité, trouble déficitaire de l'attention et troubles du spectre autistique (3). L'intérêt d'explorations complémentaires neurologiques systématiques comme un électroencéphalogramme et/ou une IRM cérébrale n'apparaît pas établi en raison du caractère constamment symptomatique de ces atteintes.

La physiopathologie de l'hamartome PENS et du syndrome PENS reste inconnue bien qu'une cause génétique semble probable. Un antécédent familial est noté dans près d'1/3 des cas, mais la discrétion de certaines lésions cutanées et l'absence d'examen systématique des fratries sous-estiment peut-être ces données. Pour certains auteurs, l'hamartome et le syndrome PENS pourraient être le résultat d'un mosaïcisme gonadique présent chez un des (ou les) parents non affectés par la pathologie (7) ou d'une hérédité paradominante décrit par Happle en 1992 : des individus sains étant hétérozygotes pour une mutation peuvent la transmettre aux générations suivantes suite à une mutation post-zygotique précoce (14). Cette dernière engendre une perte de l'allèle type sauvage conduisant à la présence d'une seule cellule clone homozygote ou hémizygotique pour la mutation qui peut alors être transmise et affecter les tissus (10) de la génération suivante. Le fait que tous les individus atteints de lésions cutanées dans les cas familiaux ne souffrent pas également de symptômes neurologiques suggère que le phénotype pourrait différer parmi les membres de la famille porteurs de la même mutation germinale (10).

TABLEAU 1. Principales caractéristiques des hamartomes PENS rapportés dans la littérature

Cas (référence)	Âge de début	Sexe	Nombre de lésions	Localisation de(s) hamartome(s)	Anomalies neurologiques	Autres anomalies extracutanées	Aspect histologique « en ligne d'horizon »	EEG	IRM cérébrale	Antécédent familial
1 (1)	Naissance	M	1	Jambe droite	-	-	+	NP	NP	-
2 (1)	Naissance	F	3	Cou, cuisse gauche, fesse gauche	-	-	+	NP	NP	-
3 (1)	Naissance	M	6	Cou, cuisses, jambe et épaule droites	-	-	+	NP	NP	-
4 (1)	Naissance	F	7	Joue gauche, cou, épaule gauche, bras droit, jambe droite	-	-	+	NP	NP	-
5 (1)	Naissance	F	11	Cou, abdomen, creux axillaire et avant-bras droits, cuisses, jambe gauche	-	-	+	NP	NP	-
6 (4)	3 mois	F	12	Cuisses, dos, bras droit, visage	Dyslexie	-	+	N	N	-
7 (4)	Naissance	M	9	Bras, tronc	Retard mental	-	+	TP	N	-
8 (4)	5 mois	M	11	Tronc, bras, cuisse gauche	Epilepsie	-	-	TP	Signal hyperdense substance blanche péri et supratentorielle, hypoplasie minime lobe temporal gauche	-
9 (4)	1 mois	M	18	Tronc, cou, « extrémités »	Retard mental	-	+	TP	NP	+
10 (4)	Naissance	M	3	Tronc, jambe droite	Retard psychomoteur	-	NP	NP	NP	+
11 (4)	Naissance	F	6	Thorax, jambes	Dyslexie	-	NP	NP	NP	-
12 (5)	Naissance	M	4	Creux sus-claviculaire et cuisse gauches, bras droit, thorax, cuisse	Retard psychomoteur	Dysmorphie face, raccourcissement tendons d'Achille, hypoaousie gauche	+	NP	NP	-
13 (6)	Naissance	M	2	Région claviculaire gauche, abdomen	-	-	+	NP	NP	-
14 (7)	Peu après naissance	F	3	Région rétroauriculaire droit, fesse gauche, hypogastre	-	-	+	NP	NP	+
15 (7)	Inconnu	M	1	Bras droit	-	-	+	NP	NP	+
16 (3)	Naissance	M	2	Front, occiput	-	-	-	N	N	-
17 (8)	Naissance	M	1	Thorax	Retard langage	Strabisme, hypoaousie	+	NP	NP	+ (frère)
18 (9)	Naissance	M	7	Tronc, bras, jambes	-	-	+	NP	N	NP
19 (9)	Naissance	F	6	Bras, jambes	-	-	+	NP	NP	NP
20 (2)	Naissance	F	1	Face interne cuisse	-	-	+	NP	NP	-
21 (2)	Naissance	F	3	Tronc, cou	-	-	+	NP	NP	-
22 (2)	Naissance	M	14	Tronc, cou, jambes	Retard développement	Hypospadia	+	NP	NP	-
23 (10)	Naissance	M	18	Epaules, cou, creux axillaires, bras gauche, abdomen, « extrémités inférieures », région périgénitale, fesses	Retard mental	-	+	N	NP	+ (frère)
24 (11)	Naissance	F	18	Bras, dos, thorax, pli inguinal	-	-	+	NP	NP	+ (père)
25 (12)	Naissance	F	5	Bras et genoux	Epilepsie	Pilomatricomes,	+	NP	NP	+ (mère)
26 *	1 mois	F	?	Bras, tronc, jambes	-	Aplasie du rein droit	+	NP	NP	-
27	Peu après naissance	F	7	Front, thorax, pli rétroauriculaire, cuir chevelu, face interne cuisses, creux axillaire droit	-	-	+	N	NP	-

Abbreviations : -, absence ; +, présence ; N, normal ; NP, non précisé ; TP, tracé pathologique.

* Pardo Dominguez C, del Boz Gonzalez J, Funez Liebana R. Papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer, un nuevo caso de una entidad que debemos conocer. An Pediatr (Barc) 2018; article in press.

CONCLUSION

L'hamartome PENS est une lésion rare d'aspect clinique caractéristique et dont le diagnostic est soutenu par des signes histologiques pathognomoniques (skyline). Sa reconnaissance est importante en raison des troubles neurologiques potentiellement associés dans le cadre du syndrome PENS, et dont le dépistage sera systématiquement proposé.

L'évaluation d'un plus grand nombre de cas d'hamartomes PENS familiaux, non familiaux et/ou associés à d'autres lésions cutanées permettra une meilleure connaissance de sa physiopathologie et éventuellement un meilleur dépistage des patients à risque de développer des anomalies neurologiques.

RÉFÉRENCES

1. Torreló A, Colmenero I, Kristal L, Navarro L, Hafner C, Hernández-Martín A, et al. Papular epidermal nevus with « skyline » cell layer (PENS). *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:888-92.
2. Luna P, Pannizardi A, Martin C et al. Papular Epidermal Nevus with Skyline Basal Cell Layer (PENS) : Three new cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:296-300.
3. Pernet C, Minoz J, Bessis D. Syndrome PENS (papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer). *Ann Dermatol Vénereol*. 2015;142:41-5.
4. Tadini G, Restano L, Happle R, Itin P. PENS syndrome: a new neurocutaneous phenotype. *Dermatology*. 2012;224: 24-30.
5. Rodríguez-Díaz E, Gonzalvo P, Colmenero I, Requena L, Hernández-Martín A, Torreló A. Papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer (PENS) with extracutaneous findings. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:e54-6.
6. Faure E, Tadini G, Brena M, Cassulini LR. Papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer (PENS) following a Blaschko linear pattern. *Pediatr Dermatol*. 2013;30: e270-1.
7. Brena M, Besagni F, Boneschi V, Tadini G. Familial papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:e33-5.
8. Spiker A, Pride H, Ferring T. Papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer. *J Am Acad Dermatol*. 2016; AB100:3008.
9. Guimaraes AL, Romiti R, Nico M. PENS syndrome: clinical spectrum and dermoscopy findings. *J Am Acad Dermatol*. 2016;AB215:2698.
10. Zahn CA, Itin P. Papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer syndrome – natural course : case report and literature review. *Case Rep Dermatol*. 2017; 9:1-5.
11. Beteta-Gorriti V, de Dios-Velazquez A, Yuste M, Santos-Briz A, Roman-Curto C, Canueto J. Familial papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer. *Pediatr Dermatol*. 2018;1-2.
12. Rizzoli L, Balestri R, Rech G, Zorzi MG, Speziali L, Pedrollo A, Girardelli CR. Familial papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer and multiple pilomatricomas: a new association?. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:e147-e50.
13. Balestri R, Rizzoli L, Rech G et al. Dermoscopy of papular epidermal nevus skyline basal cell layer. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:99-101.
14. Happle R, Fleiner J, Loskamp U. Kerinokeratosis papulosa with a type 2 segmental manifestation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:S84-5.

Conflits d'intérêt : Aucun

AFFILIATIONS

1. Service de dermatologie, Grand Hôpital de Charleroi, rue de Villers 1, 6280 Loverval, Belgique
2. Service de dermatologie, CHU St Pierre, rue aux Laines 105, 1000 Bruxelles, Belgique
3. Service de dermatologie, CHU de Montpellier, avenue Augustin Fliche 80, 34295 Montpellier, France

CORRESPONDANCE

DR MARIE CUVELIER
Grand Hôpital de Charleroi
Service de dermatologie
Rue de Villers 1
B- 6280 Loverval, Belgique
cuveliermarie@hotmail.com

Hépatite aiguë sur consommation de cocaïne : vignette clinique et revue de la littérature

Barbara Gauchet¹, Véronique Gerard², Hadrien Fourneau³

Acute hepatitis due to nasal cocaine use: clinical case report and literature review

We present the case report of a 28-year-old man admitted to the emergency department for acute hepatitis due to nasal cocaine use. Cocaine abuse is associated with a variety of acute medical complications. Acute hepatitis without other systemic disorders is a rare condition that may occur following cocaine use.

Based on a systematic review of the literature, this report seeks to discuss the clinical, biological, and histopathological features of this disease and its evolution, too. The clinical practice guidelines for managing acute hepatitis due to cocaine use will be discussed, as well.

This case provides us the opportunity to remember and explore the differential diagnosis of acute hepatitis and the usefulness of a precise anamnesis.

KEY WORDS

Acute hepatitis, cocaine, hepatotoxicity, toxicological history

What is already known about the topic?

- Acute hepatitis is a medical emergency, given that it can provoke hepatic failure associated with encephalopathy.
- This condition is associated with high morbi-mortality rates, owing to its numerous complications. This explains the relevance of a rapid etiological diagnosis to provide the best medical care in an appropriate unit.
- Cocaine consumption can provoke numerous acute organic complications.

What does this article bring up for us?

- This article highlights that acute hepatitis can represent the sole clinical manifestation of cocaine consumption, without any other organ failures. This hepatic condition is rare and not well understood by the medical community. It is difficult to make a precise etiological diagnosis.
- Cocaine-induced hepatotoxicity is related to its metabolites, and its histopathological patterns are similar to those observed in ischemic hepatitis.
- There is no curative treatment.
- Intensive care unit admission is required if acute hepatitis is associated with coagulopathy.

Nous exposons le cas d'un jeune patient admis en salle d'urgence pour hépatite aiguë toxique consécutive à la prise de cocaïne par voie nasale. La consommation de cocaïne peut entraîner de nombreuses complications aiguës, notamment hépatiques. Cette dernière est rarissime lorsqu'elle survient de manière isolée, sans autre atteinte systémique.

Nous détaillons l'affection d'un point de vue clinique et biologique ainsi que son évolution.

A partir des données de la littérature, nous tentons d'explicitier les effets hépatotoxiques de la cocaïne et leurs présentations cliniques, biologiques et histologiques. Nous reprenons les recommandations relatives à la prise en charge de tels effets et de leurs complications.

Le diagnostic étiologique ne fut pas simple à poser. Ce cas clinique nous a permis d'approfondir le diagnostic différentiel de l'hépatite aiguë. Il a également attiré notre attention sur l'importance cruciale d'une anamnèse minutieuse en salle d'urgence.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'hépatite aiguë est une urgence médicale, elle peut évoluer vers l'insuffisance hépatique accompagnée d'encéphalopathie et être associée à un haut taux de mortalité et de morbidité lié à ses multiples complications.
- En faire le diagnostic et trouver l'étiologie rapidement est capital pour s'orienter vers la meilleure prise en charge et diriger le patient vers le service le plus approprié.
- La cocaïne est responsable de multiples complications organiques aiguës.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article nous apprend que l'hépatite aiguë liée à la prise de cocaïne peut être isolée et non associée à une défaillance multisystémique. Cette atteinte est rare et encore mal connue du milieu médical. Le diagnostic étiologique n'est pas facile à poser.
- La toxicité de la cocaïne sur le foie est liée à ses métabolites, et l'histologie mime la présentation d'une ischémie hépatique.
- Il n'existe pas encore d'antidote à l'heure actuelle.
- Une prise en charge aux soins intensifs est requise lors d'hépatite aiguë accompagnée de coagulopathie.

INTRODUCTION

La cocaïne fait partie des drogues psychostimulantes les plus consommées en Europe et en Amérique, avec les amphétamines.

Son usage peut entraîner bon nombre de complications aiguës ou chroniques. Les plus classiques et les mieux documentées sont liées à ses effets cardio-vasculaires, respiratoires, neurologiques et psychiques (1).

Les possibles répercussions hépatiques sont, quant à elles, encore relativement méconnues du milieu médical. (1). Ceci est lié à leur rareté, du moins dans un contexte isolé. En effet, lorsque l'hépatotoxicité s'exprime elle s'ancre généralement dans un contexte de défaillance multi-organique (2). Ses manifestations sont variables, allant de minimales perturbations biologiques, jusqu'à l'insuffisance hépatique sévère, voire le décès (3).

Le diagnostic rapide d'une hépatite aiguë toxique liée à la prise de cocaïne, bien qu'il ne soit pas aisé, est essentiel si l'on souhaite anticiper et prendre en charge les complications qui lui sont associées. Une évaluation correcte de la gravité de l'atteinte et de l'état du patient sera nécessaire à une prise en charge optimale, et permettra d'orienter le patient vers le service le plus adéquat, en fonction de la surveillance requise.

OBSERVATION

Un jeune homme de 28ans s'est présenté dans notre service d'urgences suite à des douleurs épigastriques évoluant depuis plusieurs jours, d'apparition brutale, sans aucun facteur déclenchant particulier. Il décrit également des nausées et plusieurs épisodes de vomissements, sans trouble du transit associé.

Il n'y a pas de notion de fièvre.

Aucune plainte cardio-respiratoire, ni urinaire n'est retrouvée à l'anamnèse systématique.

Le patient ne présente pas d'antécédent particulier, il ne prend pas de traitement chronique et n'a pris aucun médicament récemment. Sur le plan des assuétudes, il consomme un paquet de cigarettes quotidiennement. Sa consommation d'alcool reste occasionnelle.

Les paramètres à l'admission sont une tension artérielle de 133/77mmHg, une fréquence cardiaque à 80/minute, une saturation à 100% à l'air ambiant, une fréquence respiratoire de 16/minute, et une température corporelle de 36.7°C.

L'examen clinique général révèle un état apathique et un ictère cutané. L'abdomen est souple et dépressible, sensible en épigastrique, sans défense, ni signe de murphy. Le péristaltisme est présent. L'ébranlement lombaire est négatif. L'auscultation cardiopulmonaire est normale. L'examen neurologique est rassurant, il ne présente pas de flapping tremor, ni aucun signe d'encéphalopathie.

Le bilan biologique réalisé aux urgences montre une

cytolyse hépatique, avec des signes d'insuffisance hépatique :

GOT 1570mU/ml (NI<40) – GPT 3314mU/ml (NI<41) – Phosphatases alcalines et gammaGt dans les valeurs de la norme (128 U/L, 51mU/ml). Bilirubine totale majorée à 3.65 mg/dL (NI<1.2), essentiellement directe 2.14mg/dl (NI<0.2), avec une petite majoration du taux d'indirecte 1.51mg/dl (NL<0.9). LDH majorées à 753U/L (nl<250).

La fonction rénale est normale : créatinine 1mg/dl, DFG 93ml/min. La glycémie est normale à 114 mg/dl. La gazométrie artérielle ne montre pas d'hyperlactatémie.

La coagulation est perturbée : INR à 2.4, thrombopénie à 55000, et un facteur V abaissé à 22% (normes à 70%).

Un diagnostic d'hépatite aiguë, avec coagulopathie est évoqué. Différents dosages biologiques complémentaires ont été réalisés afin de trouver la cause de l'hépatite aiguë.

Un dosage de toxiques sanguins comprenant la paracétamolémie et l'alcoolémie s'est avéré négatif.

Les différentes sérologies virales (hépatite A, B, C, E, HIV, HSV, EBV, CMV) sont revenues négatives.

Le diagnostic d'hépatite aiguë auto-immune a été écarté, vu l'absence de pathologie auto-immune chez le patient et l'absence d'hypergammaglobulinémie. De plus, la recherche d'anticorps anti-nucléaire (AAN), et d'anticorps anti muscles lisses s'est révélée négative également.

L'hypothèse d'une maladie de Wilson nous a semblé peu probable, vu l'absence de trouble neurologique, cardiaque ou ostéoarticulaire chez ce patient. Le dosage biologique de la céruloplasmine s'est révélé normal. Cependant, ces arguments ne peuvent à eux seuls exclure formellement la maladie de Wilson. Celle-ci ne peut être complètement écartée vu l'absence de dosage sanguin en cuivre, de dosage de la cupurie de 24heures, d'analyse génétique ou de biopsie hépatique avec dosage du cuivre hépatique. Un anneau de Kayser-Fleischer n'a pas non plus été recherché à l'aide d'une lampe à fente.

Une échographie doppler du foie a été réalisée pour exclure une cause thrombotique ou biliaire. Celle-ci s'est révélée tout à fait rassurante. En effet, elle n'a démontré aucun signe de cirrhose, d'ascite, de thrombose veineuse de la veine porte et des veines sus hépatiques, de lithiase, ou de dilatation des voies biliaires.

Le patient n'a présenté aucun signe de sepsis, d'insuffisance respiratoire ou de défaillance cardiaque, l'hémodynamique est restée stable, et l'étiologie de foie de choc fut écartée.

Après avoir rediscuté avec le patient et complété l'anamnèse, essentiellement du côté toxicologique et médicamenteux, celui-ci a avoué avoir pris il y a quelques jours des rails de cocaïne par voie nasale.

Il en consommerait occasionnellement de manière récréative. Il n'a pas consommé d'autre drogue ni de médicament.

Une toxicologie urinaire a démontré la présence de métabolites de la cocaïne, avec une valeur supérieure à 5000ng/ml (norme <300ng/ml).

Le patient a reçu un traitement à base d'N-acetylcystéine aux urgences et a ensuite été transféré dans un service de soins intensifs dans un centre hospitalier universitaire où est pratiquée la transplantation hépatique, pour surveillance et suite de la prise en charge.

Les jours suivants ont été marqués par une péjoration de la thrombopénie, de l'INR, de l'hyperbilirubinémie, de la cytolyse. Le patient est resté peu symptomatique et n'a présenté aucune complication hémorragique, hémodynamique, métabolique, rénale, respiratoire, infectieuse ou neurologique. Les valeurs biologiques se sont normalisées après quelques jours. Le traitement fut purement conservateur. Le patient a pu quitter l'hôpital sans aucune séquelle.

Aucune biopsie hépatique n'a été réalisée vu la correction rapide de l'insuffisance hépatique (en quelques jours seulement), et l'évolution favorable.

Tableau récapitulatif des dosages biologiques et leur évolution sur 7 jours

	31/10	26/10	25/10	Normes
Plaquettes	117000	54000	57000	150000-400000
INR	0.98	2.3	2.4	<1.3
Bilirubine totale	1.1	4.89	3.56	<1.2
Bil directe	0.87	3.46	2.14	<0.3
Bil indirecte	0.23	1.43	1.51	<0.9
GOT	83	2531	1570	<40
GPT	1476	4883	3314	<41
PA	106	128	131	40-130
GGT	79	51	50	<61
LDH	108	1540	753	<250
Protéines totales		61	62.3	66-85

DISCUSSION

La cocaïne, alcaloïde végétal issu des plantes de coca d'Amérique du Sud, est la drogue illicite la plus consommée après le cannabis dans nos sociétés (4,5). L'usage de la cocaïne a augmenté surtout depuis la deuxième moitié des années 1990, essentiellement en Amérique du nord, Europe centrale et de l'ouest. La nette majoration de sa consommation est expliquée par sa plus grande disponibilité et accessibilité, le produit est « démocratisé » et n'est plus réservé à l'élite (5). Elle est consommée par toutes les classes sociales, surtout chez les jeunes hommes dans la vingtaine d'années, sans emploi, vivant en milieu urbain, le plus souvent en milieu festif, et est fréquemment associée à d'autres psychotropes (alcool, cannabis, ecstasy). Ses effets psychostimulants sont recherchés, elle procure une sensation de bien-être, d'euphorie, de sociabilité, une augmentation des compétences physiques et un sentiment de toute puissance. (6). Ces effets sont liés à la surstimulation des neurones dopaminergiques dans le système nerveux central, suite à l'inhibition de la recapture de la dopamine (4).

La cocaïne peut être responsable de toxicités aiguës sur différents organes, dont les plus fréquentes et les mieux connues sont celles touchant le système cardio-vasculaire, nerveux et psychique (6).

Les complications cardio-vasculaires sont les plus fréquentes en salle d'urgence. Elles regroupent l'infarctus myocardique, les spasmes coronariens, les cardiopathies hypertrophiques et dilatées, les arythmies, les pics d'hypertension artérielle, la dissection aortique, et les thromboses artérielles et veineuses.

Sur le plan du système nerveux, les complications les plus communes sont les AVC, les hémorragies méningées, et les crises d'épilepsie.

Du point de vue psychiatrique la cocaïne peut entraîner de la paranoïa, des délires, de l'anxiété sévère et des hallucinations.

Les complications respiratoires sont également bien décrites, en particulier les hémorragies alvéolaires, le pneumothorax et l'exacerbation d'asthme.

Les atteintes peuvent être digestives, s'exprimant par exemple sous la forme d'ischémie intestinale ou d'ulcères gastriques perforés.

Il existe des cas d'hyperthermie sévères sur agitation et vasoconstriction, responsables entre autres de rhabdomyolyse ou d'insuffisance rénale aiguë.

La concentration plasmatique de cocaïne ne montre pas de relation directe avec l'apparition d'effets toxiques.

Les atteintes hépatiques sont rarement isolées et sont le plus souvent retrouvées dans des cas d'at-

teintes multi-organiques. Elles sont volontiers associées à des phénomènes de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale aiguë, de défaillance multi-organique (MOF) (2) ...

La toxicité hépatique apparaît des heures ou des jours après la consommation de cocaïne. Elle se marque surtout par une élévation des aminotransférases et des taux de LDH, une minime augmentation des phosphatases alcalines. Le taux de prothrombine devient rapidement anormal et peut évoluer vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les taux de bilirubines augmentent après 2-3 jours (2).

Cliniquement, les symptômes retrouvés sont assez atypiques comme des nausées, des vomissements ou un ictère.

L'atteinte est généralement assez limitée et se résout en quelques jours. Cependant, dans d'autres cas, l'évolution peut se marquer par de multiples complications et peut être fatale (3). Ce cas de figure est généralement retrouvé en cas d'atteinte multi systémique (7).

L'histologie hépatique, lors des biopsies, montre des atteintes inflammatoires et nécrotiques des zones centrolobulaires (zone 3), avec extension medio-lobulaires (zone 2), et une stéatose hépatique. Ces lésions miment la présentation d'une ischémie hépatique (8).

Le mécanisme lésionnel reste toutefois encore peu clair chez l'humain, mais a fait l'objet de multiples études sur des modèles animaux. L'explication serait liée au métabolisme de la cocaïne. Celle-ci est métabolisée par trois voies principales, dont l'une se fait par les cytochromes P450. Les métabolites engendrés par cette voie, la N-hydroxy-norcocaïne, la norcocaïne nitroxyde et la norcocaïne nitrosium sont responsables d'un stress oxydant, d'une augmentation de la peroxydation lipidique, de l'activité des radicaux libres, et perturbent les enzymes antioxydantes. (1,8)

L'hépatotoxicité de la cocaïne se trouve renforcée quand celle-ci est consommée conjointement à de l'éthanol (3,4).

La prise en charge diagnostique et étiologique de l'hépatite aiguë liée à la prise de cocaïne repose essentiellement sur un interrogatoire très détaillé, et sur des examens complémentaires visant à exclure une cause non toxique (virale, autoimmune, alcoolique, biliaire, thrombotique, hémodynamique, métabolique...) (8).

La prise en charge thérapeutique du patient s'assimile à celle décrite pour toute hépatite aiguë toxique. Elle repose sur des mesures conservatrices après éviction du toxique en cause, une surveillance clinique et biologique rapprochée, une anticipation et une reconnaissance des complications (3) (encéphalopathie, CIVD, hypoglycémie, insuffisance rénale aiguë, sepsis, hypotension,...).

En cas de défaillance hépatique, le contrôle hémodynamique, la prévention et le traitement des infections, la prise en charge des œdèmes cérébraux et des hémorragies sont essentiels (9).

Aucun antidote à l'hépatotoxicité de la cocaïne n'existe à l'heure actuelle. Le seul antidote dont l'intérêt thérapeutique a été démontré dans les hépatites aiguës toxiques est la N-acétylcystéine (NAC), et ne s'applique qu'aux intoxications au paracétamol (8).

Le rôle de la NAC comme antidote en cas d'intoxication par une molécule autre que l'acétaminophène n'a pas encore été établi actuellement. Cependant, plusieurs études ont prouvé une augmentation de la survie chez les patients ayant bénéficié rapidement d'un traitement par NAC lors d'insuffisance hépatique aiguë peu sévère (coagulopathie, sans encéphalopathie), et une diminution des taux de transplantation hépatique (1,10). L'évidence scientifique quant à son administration en cas d'hépatite aiguë liée à la prise de cocaïne est encore limitée, et des études supplémentaires devraient être réalisées pour apporter la preuve de son bénéfice.

Une orientation du patient vers un service de soins intensifs doit être évoquée en cas d'ALI (*acute liver injury* : perturbation des tests hépatiques, associée à une coagulopathie, mais sans aucune altération du niveau de conscience) donc d'atteinte hépatique sans défaillance hépatique.

L'évolution d'une atteinte hépatite aiguë vers une défaillance hépatique avec encéphalopathie est en effet imprévisible et nécessite une surveillance étroite, réalisable dans un service de soins intensifs. (9)

CONCLUSION

La consommation de cocaïne s'est dernièrement accrue en Europe et aux Etats-Unis, en raison d'une accessibilité plus aisée à cette substance et de sa démocratisation.

L'hépatite aiguë liée à la prise de cocaïne est une complication rare et méconnue du milieu médical. Elle peut être bénigne et se résoudre rapidement, mais peut aussi évoluer vers l'insuffisance hépatique sévère. Cette dernière est associée à un haut taux de mortalité et de morbidité lié à ses multiples complications.

Un diagnostic étiologique rapide, reposant entre autres sur un interrogatoire minutieux est capital pour une prise en charge optimale et un acheminement du patient vers le service le plus approprié.

TABEAU 1. Diagnostic différentiel des cytolyses hépatiques aiguës chez l'adulte : (8,9)

Causes	Eléments cliniques pertinents	Examens diagnostiques
Virale (hépatite A,B,C,D,E,HSV,VZV,CMV,EBV,HIV)	Voyages en zone endémique, facteurs de risque (transfusions, drogues IV...), notions de contagé, immunodépression	Sérologies virales : IgM anti VHA, HBs Ag, IgM HBc, Ac IgM anti VHC Ac IgM anti VHD, Ac IgM anti VHE, IgM anti HSV, Ac anti VZV, Ac et Ag anti CMV et anti EBV, Ac anti HIV
Toxique/médicamenteuse	Dépression, idées suicidaires polymédications Assuétudes connues	Dosage paracetamolémie, toxicologie urinaire, Anamnèse médicamenteuse, drogues, compléments alimentaires, herbes chinoises, champignons...
Alcoolique	Antécédent de consommation éthylique, hépatomégalie, douleurs hypochondre droit, ictère, fièvre Signes cliniques de consommation chronique d'alcool	Anamnèse, dosage éthanol sanguin
Thrombotique/Budd Chiari	Histoire de thrombophilie Hépatomégalie, ascite	Echographie abdominale avec doppler
Maladie de Wilson	Anneau de Kayser-Fleischer, signes neurologiques, cardiologiques, osteo-articulaires, anémie hémolytique	Dosage ceruloplasmine sanguin, cuivre sanguin, cupurie de 24 heures, biopsie hépatique(avec dosage cuivre hépatique), analyse génétique
Hypoxique sur bas débit sanguin	Contexte choc septique, hypotension artérielle, antécédent de cardiopathie, troubles du rythme, infarctus aigu du myocarde	ECG, échographie cardiaque
Auto-immune	Femme jeune, histoire clinique de pathologies auto-immunes	Dosage FAN, immunoglobulines IgG, anticorps antimuscles lisses, biopsie hépatique
Grossesse : HELLP syndrome, stéatose hépatique aigüe gravidique	Sexe féminin, contexte de grossesse	Dosage HCG, recherche hémolyse, thrombopénie
Infiltration maligne hépatique (lymphome, cancer poumon, estomac, pancreas, sein, mélanome, colon....)	Histoire néoplasique Asthénie, perte de poids, ictère, douleurs abdominales	Echographie, scanner ou IRM hépatique
Obstruction biliaire aigue	Douleurs abdominale, antécédent de lithiase des voies biliaires, ictère, fièvre	Echographie des voies biliaires
Infectieuses (malaria, salmonella typhi, campylobacter, legionella, listeria, dengue, leptospirose...)	Voyage zones endémiques, contextes à risque, fièvre, diarrhées, asthénie...	Goutte épaisse, Hémocultures, coprocultures, PCR sanguine, Ag urinaires...

RÉFÉRENCES

1. Ansari M, Arshed S, Islam M, Sen S, Yousif A. A case of reversible drug-induced liver failure. Clin Case Rep. 2017; 5(7):1181-1183.
2. National Institutes of Health. (2017). Livertox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda, MD.: US National Library of Medicine
3. Adedinsewo D, Ajao O, Okpobrisi O, Fotzeu C, Crawford M. Acute cocaine-induced hepatotoxicity with features of shock liver. Case Rep Clin Pathol. 2015; 2(4): 36-40.
4. Berthoin K. (2000). *Etude de la toxicité hépatique de la cocaïne associée à de l'alcool: Effets de l'éthanol sur le métabolisme de la cocaïne dans les hépatocytes de rat en suspension et dans un modèle enzymatique humain* (Doctoral dissertation, Université de Lausanne, Faculté des sciences).
5. Karila L, Benyamina A. Troubles liés à l'usage de cocaïne. In : Benyamina Amine, Dunod. Addictions et comorbidités. 2014 : p. 223-233.
6. Karila L, Zarmdini R, Petit A, Lafaye G, Lowenstein W, Reynaud M. Addiction à la cocaïne: données actuelles pour le clinicien. Presse Med. 2014 ; 43(1) : 9-17.
7. Perino L. E., Warren G. H., Levine J. S. Cocaine-induced hepatotoxicity in humans. Gastroenterol. 1987; 93(1): 176-180.
8. Mégarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. Réanim. 2007 ; 16(7-8): 632-642.
9. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen F. S., Manns M, Nevens F, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017; 66(5): 1047-1081.
10. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L, Fontana R.J., Stravitz R.T., Larson A.M., et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early-stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterol. 2009; 137(3): 856-864.

AFFILIATIONS

1. Service des Urgences, Clinique saint Luc Bouge, B-5004 Namur
2. Urgentiste TPPSU, Clinique Saint Luc Bouge, B-5004 Namur
3. Radiologie, Cliniques universitaires Saint Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR BARBARA GAUCHET
Clinique Saint Luc Bouge
Service des Urgences
Rue Saint-Luc 8
B-5004 Namur
Barbara.gauchet@student.uclouvain.be



Médecine
COVID-19 et pédiatrie

Histoire de la médecine
La peste dans la littérature
Antoine Augustin Parmentier

Professeur·es émérites 2020

Hommage
Pr Michel Meulders

Livres Lus
L'incroyable histoire de la médecine

Art et Médecine
La Vague de Hokusai



AMA CONTACTS 116 JANVIER 2021

EDITORIAL

Martin Buysschaert..... 39

MÉDECINE

Les enfants au risque de la COVID-19
Maurice Einhorn..... 41

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

La peste dans la littérature et le langage
Yves Pirson..... 42
Antoine Augustin Parmentier (1737-1813)
Xavier Riaud 44

HOMMAGE

De la Psychophysiologie aux Neurosciences à
l'UCLouvain : hommage au professeur Michel Meulders
Jean-Marie Maloteaux et Marc Crommelinck 47

LIVRES LUS

L'incroyable histoire de la médecine
Yves Pirson 51

LES PROFESSEUR·ES ÉMÉRITES 2020

..... 52

ART ET MÉDECINE

La Vague de Hokusai
Chantal Daumerie 57

Vous avez entre les mains le premier numéro 2021 de l'Ama Contacts. Le Journal s'est maintenant ancré dans la concrétude de notre vie de médecin, ancien de l'UCLouvain.

L'Ama Contacts, depuis la dissolution officielle en décembre 2018 de l'AMA en tant qu'entité structurelle, reste en effet, aujourd'hui, par-delà les relations avec les Alumni de l'UCLouvain, un lien privilégié qui réunit (ou devrait réunir) une majorité des « Anciens ».

L'Ama Contacts est maintenant intégrée, à part entière, dans Louvain Médical mais s'en démarque par certains objectifs spécifiques. Louvain Médical a toujours eu vocation et mission principale de publier des articles scientifiques de qualité dans un contexte d'enseignement continué et de transmission des connaissances. L'Ama Contacts a cette ambition de communiquer et de partager des thèmes d'actualité médicale et/ou d'intérêt général mais aussi de culture et d'histoire. Il se veut aussi vecteur d'information facultaire. Son fil rouge est donc de mettre en relief et de magnifier la présence, sur le terrain, dans leur domaine, des médecins anciens et moins anciens de notre Alma Mater. Et ce tissu est un patchwork très riche !

Une amicale informelle et bénévole de collègues réunis au sein d'un Bureau*, sous la présidence du Dr D. Pestiaux construit et balise collectivement chaque numéro de l'Ama Contacts, dans un esprit d'éclectisme et de rigueur éditoriale. Pour vous présenter une revue d'intérêt... La dernière publication de « l'annus horribilis » qui vient de s'achever dans la

AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens
de l'Université catholique de Louvain

*BUREAU 2021

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

EDITEUR RESPONSABLE

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

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

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

COUVERTURE

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

morosité et la tristesse a décliné quelques aspects de la COVID-19, en complément à l'édition spéciale de Louvain Médical en mai dernier. Le contenu de ce numéro nous a semblé être le paradigme de cette diversité thématique alliant science et conscience vers laquelle le Journal doit tendre. C'est aussi le cas pour ce premier numéro de l'an 2021. Ce sera encore le but d'un prochain Ama Contacts de printemps ciblant l'Afrique, sa culture et la présence sur ce continent de quelques Anciens.

Que soient ici remerciés tous les acteurs qui permettent, grâce à leur travail, leur dynamisme et leur générosité, de garder le cap et d'innover dans cette diversité. Sans eux, il n'y aurait pas d'Ama Contacts. Merci aussi à Mme I. Istasse qui assure la gestion des manuscrits.

Cette revue se veut aussi la vôtre. C'est donc un souhait de chaque membre du Bureau qu'il y ait, demain, dans l'Ama Contacts un espace de dialogue, de discussions, de questionnement ouvert à toutes et tous. Il resserrera encore davantage les relations entre Anciens, futurs Anciens et notre Université.

En espérant le soutien de chacun(e), je vous souhaite, au nom de tous mes collègues du Bureau, une belle année 2021 ! Le jour finit toujours par se lever.

Que cette année nouvelle soit apaisée. Qu'elle soit résilience et lumière.

Martin Buysschaert

Les enfants au risque de la COVID-19

Maurice Einhorn

Évaluer le risque pour les enfants de contracter la COVID-19 est particulièrement important dans la mesure où il détermine notamment la politique à suivre en matière de scolarité et de respect des gestes barrières. On a souligné, au début de la pandémie, le caractère bénin de l'infection chez les enfants, par ailleurs considérés à l'époque comme peu susceptibles de la transmettre à l'adulte. Qu'en est-il aujourd'hui, après dix mois environ de circulation du virus dans la population ? Pour répondre à cette question nous avons procédé à une revue sommaire de la littérature scientifique traitant de ce sujet.

Les principales revues médicales de référence, comme le *New England Journal of Medicine*, le *British Journal of Medicine*, le *Lancet* ou le *JAMA*, ainsi que les revues de pédiatrie et d'autres encore, s'avèrent assez unanimes pour souligner que l'infection est généralement infiniment moins sévère chez l'enfant par rapport à l'adulte, les hospitalisations assez rares (1-7), hormis dans certains où il y a des comorbidités (problèmes respiratoires, diabète, affections cardiovasculaires, pathologies métaboliques, hypertension artérielle, obésité) (8) et les décès tout à fait exceptionnels.

Une complication qui surgit dans certains cas est un syndrome inflammatoire multi-systémique (MIS-C), initialement qualifié de syndrome pédiatrique inflammatoire multi-systémique (PIMS) (9-13).

Si cette complication peut s'avérer sévère, il semble que l'on n'ait guère enregistré de décès de ce fait. Son incidence est par ailleurs particulièrement limitée. C'est ainsi qu'une étude menée dans l'Etat de New York (19.250.000 habitants) mentionne 99 patients de moins de 21 ans atteints entre le début du mois de mars et la

mi-mai de cette année (9). Encore soulignera-t-on que le nombre d'enfants concernés est sans doute encore plus réduit, la barre ayant assez curieusement été fixée à 21 ans.

La genèse de cette complication, qui partage certaines caractéristiques avec la maladie de Kawasaki, reste inconnue. Elle se marque principalement par des manifestations dermatologiques, muco-cutanées et gastroentérologiques associées à des troubles de la fonction cardiaque (9).

L'unanimité est moins nette quant à la possibilité de transmission de la COVID-19, même si la majorité des chercheurs estiment qu'elle est assez limitée (14-16). Il est donc temps pour les enfants de rentrer à l'école, du fait des effets délétères de la fermeture des établissements scolaires (16).

Quelques auteurs, enfin, insistent sur l'importance de facteurs socio-économique, à savoir avant tout le fait qu'un nombre de plus en plus important d'enfants vivent dans la pauvreté, y compris dans les pays dits développés. Les enfants subissent également de façon particulièrement nette les effets négatifs du confinement. On note ainsi que l'épidémie de COVID-19 met en danger les apports nutritionnels chez les enfants, surtout dans les pays à revenu faible et moyen. Les stratégies classiques destinées à freiner l'épidémie, comme la distanciation physique, la fermeture des écoles, les restrictions imposées au niveau des commerces et les confinements dans les différents pays ont un impact négatif sur la production, le transport et la vente d'aliments nutritifs, frais et payables (17-19).

Références

1. Patel NA. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102573
2. National Institutes of Health (NIH). COVID-19. Special Considerations in Children. 3/11/2020
3. Steinman BJ et al. *PNAS.* 2020;117:24620
4. Christakis D. *JAMA.* 2020;324:1147
5. Hoang A et al. *EClinical Medicine.* 2020;24:100433
6. Swann AV. *BMJ.* 2020;370:m3249
7. Götzinger F et al. *Lancet.* 2020;4:653
8. COVID-19 in Children and Teens. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (17/9/2020)
9. Feldstein LR et al. *N Engl J Med.* 2020;383:334
10. Zeichner SL et al. *Pediatrics.* 2020 ;146 :e2020032888
11. Bautista-Rodriguez C et al. *Pediatrics.* 2020;doi:10.1542/peds.2020-024554
12. Tam H et al. *CMAJ.* 2020;192 :E1686
13. Berard RA et al. Canadian Paediatric Society. 8 juillet 2020 (<https://www.cps.ca/documents/position/pims>)
14. Lee B, Raszka W. *Pediatrics.* 2020;146:e2020004879
15. Lopez AS et al. *MMWR.* 2020 ;69 :1319
16. Grijalva CG et al. *MMWR.* 2020;69 :1631
17. Wosely WG. *World Politics Review.* 2020, May 12
18. Comité de la sécurité alimentaire mondiale.
19. Barrett CB. *Nature Food.* 2020;1:319

La peste dans la littérature et le langage

Yves Pirson

Dans le n°139 de Louvain Medical d'octobre dernier (1), Jean-Claude Debongnie a remarquablement synthétisé l'histoire des grandes épidémies. Il a donné à juste titre la première place à la peste. Si la maladie a bien dit son dernier mot en Europe depuis plus de trois siècles, elle n'a pas pour autant disparu de la planète. Qui plus est, on ne pourra pas, comme la variole, l'éradiquer de notre terre. Tout simplement parce qu'il est impossible de se débarrasser autant des rongeurs sauvages qui en sont le réservoir que des nombreuses espèces de puces qui en sont le vecteur, ainsi que du bacille pesteux lui-même, qui est capable de survivre longtemps, terré dans les sols. Le foyer asiatique primordial existe d'ailleurs toujours : en juillet dernier, un jeune berger de Mongolie est décédé de la peste qu'il avait contractée en mangeant de la viande de marmotte. On sait par ailleurs que la maladie sévit toujours en petits foyers épisodiques en Afrique Centrale.

Chez nous, le souvenir du fléau reste bien présent dans la littérature francophone ainsi que dans notre vocabulaire. Il m'a paru intéressant d'en faire l'objet de cet article.

Albert Camus, Marguerite Yourcenar et Jean de la Fontaine

Qui n'a pas frémi d'horreur en lisant « La peste » de Camus ?

Le roman s'ouvre par la description macabre d'une rue transformée en cimetière de rats infestés : « Le nombre de rongeurs ramassés allait croissant et la récolte était tous les jours plus abondante. Dès le quatrième jour, les rats commencèrent à sortir pour mourir en groupes. Des réduits, des sous-sols, des caves, des égouts, ils montaient en longues files titubantes pour venir vaciller à la lumière, tourner sur eux-mêmes et mourir près des humains. »

Plus loin, l'auteur brosse un tableau saisissant de la peste à travers les âges : « Athènes empestée et désertée par les oiseaux, les villes chinoises remplies d'agonisants silencieux, les bagnards de Marseille empilant dans des trous les corps dégoulinants, la construction en Provence du grand mur qui devait arrêter le vent furieux de la peste, Jaffa et ses hideux mendiants (cf le tableau terrible du baron Gros « Bonaparte visitant les pestiférés de Jaffa le 11 mars 1799 » au musée du Louvre, visible sur le web)...les malades tirés avec des crochets, le carnaval des médecins masqués pendant la peste noire. »

Dans l'« Œuvre au Noir », M. Yourcenar décrit magistralement l'arrivée du fléau à Cologne en 1540 :

« La peste, venue d'Orient, entra en Allemagne par la Bohême. Elle voyageait sans se presser, au bruit des cloches, comme une impératrice. Penchée sur le verre du buveur, soufflant la chandelle du savant assis parmi ses livres, servant la messe du prêtre, cachée comme une puce sous la chemise des filles de joie, la peste apportait à la vie de tous un élément d'insolente égalité, un âcre et dangereux ferment d'aventure. Le glas répandait dans l'air une insistante rumeur de fête noire. »

L'autrice évoque ensuite le quotidien du protagoniste, qui n'a d'autre ressource que de se confiner (tiens, tiens...) : « Martin se barricada dans son cabinet comme il l'eût fait contre un voleur. A l'en croire, la meilleure prophylaxie consistait à boire modérément du « Johannisberg » de bonne date, à éviter les filles et les compagnons de chopas, à ne pas renifler l'odeur des rues, et surtout à ne pas s'informer du nombre de morts. »

Mais bien sûr, celui qui nous a familiarisés avec la peste sur les bancs de l'école, c'est ce bon Jean de la Fontaine :

« Un mal qui répand la terreur,
Mal que le Ciel en sa fureur
Inventa pour punir les crimes de la terre
La Peste (puisqu'il faut l'appeler par son nom)
Capable d'enrichir en un jour l'Achéron,
Faisait aux animaux la guerre.
Ils ne mouraient pas tous, mais tous étaient frappés. »

On se souviendra que l'hypocrite lion, ayant « tenu conseil » décréta que « selon toute justice, le plus coupable périsse » ... et que, au terme de la comparution des uns et des autres, l'assemblée se trouva un bouc émissaire en criant : « Haro sur le Baudet » - lequel n'avait commis qu'une peccadille par rapport aux autres animaux-, le fabuliste concluant - la maxime est toujours d'actualité - :

« Selon que vous serez puissant ou misérable
Les jugements de cour vous rendront blanc ou noir. »

La peste dans nos mots (2)

Apparu au XV^{ème} siècle dans notre langue, à une époque où le diagnostic des maladies reste pour le moins approximatif, le mot *peste* (du latin *pestis*, fléau) désigne des maladies épidémiques graves entraînant un danger de mort. Si le prototype en est bien la fameuse peste noire de 1348 - incontestablement causée par *Yersinia pestis* – des maladies contagieuses dues à d'autres agents infectieux ont été abusivement qualifiées de peste comme J-CI Debongnie nous l'a

rappelé (1). L'épouvante générée par ces épidémies a laissé des traces vivaces dans notre langage.

C'est peut-être dans certaines expressions que le mot est le plus souvent utilisé aujourd'hui :

on fuit quelqu'un « comme la peste » (surtout si c'est « une petite peste »...). Le sens figuré a fait florès : on dira p.ex. que, dans tel pays, la corruption est « la peste » du régime. Et nos parents se souviennent que six siècles après la peste noire, notre pays s'est trouvé sous la botte de la « peste brune ». Laquelle des deux fut-elle la pire ? Difficile, me répondrez-vous, de « choisir entre la peste et le choléra », autre maladie redoutable dans notre histoire (1).

Six autres mots dérivent du substantif peste : *pestiféré*, *pester*, *empester*, *pestilence*, *pestilentiel* et enfin (le très couru aujourd'hui) *pesticide*. Si quelqu'un vous « fuit comme la peste », vous pourriez vous demander s'il vous « prend pour un pestiféré » et vous auriez en retour de quoi « pester contre lui » !

Avec la signification qu'on lui prête aujourd'hui, le verbe *empester* a probablement été forgé du temps où l'on croyait encore que la peste se propageait par les « miasmes » de l'air, lesquels étaient souvent nauséabonds. Cette notion de corruption se retrouve, au sens figuré, lorsque, p.ex., les déclarations publiques outrancières d'un Président, amplifiées par les réseaux dits sociaux, « empestent » le climat politique d'une grande nation.

Mot du très vieux français, curieusement apparu avant *peste*, une *pestilence* est, soit une odeur infecte, soit une maladie épidémique indéterminée. Dans les écrits du Moyen-Âge on le retrouve plus souvent au sens figuré, désignant une tentation de péché ou une publication hérétique (une chaire *pestilentielle*). Au

XVII^e siècle, on va accuser Luther de répandre une doctrine « *pestilencieuse* ». Ce dernier adjectif n'est plus fort utilisé de nos jours tandis que *pestilentiel* qualifie essentiellement une odeur.

Quant à *pesticide*, c'est l'aventure d'un mot français travesti par l'anglais (3). L'exemple le plus connu de ce type de transformation est le mot *flirter* : du français « conter *fleurette* », l'anglais a fait *flirt*, qui nous est revenu avec le néologisme *flirter* que notre langue a naturalisé. Idem pour *pesticide*, dont le suffixe ne fait toutefois pas forcément deviner le passage par l'anglais. Et pourtant... : en adoptant le mot « *pest* » vers le XVI^e siècle, les Anglais en avaient d'emblée altéré le sens en nommant ainsi une plante, un insecte ou un parasite nocifs. Lorsqu'il s'est agi, au XX^e siècle de donner un nom générique aux substances chimiques capables de tuer de petits organismes vivants nuisibles, l'anglais a logiquement assemblé le mot *pesticide* en accolant *pest* et *-cide*, du latin *caedere* (abattre, tuer). Mot que le français a ensuite malencontreusement intégré tel quel dans ce sens. Sauf que chacun s'est un jour demandé pourquoi insecticides, herbicides et autres fongicides sont, dans notre langue, une variété de pesticides... Maintenant, vous savez !

Références

1. Debongnie JC. Les épidémies, une histoire sans fin ? *Lv Med* 2020 ; 139 : 490-4.
2. Vitaux J. Histoire de la Peste. Ed. Puf, Paris, 2010
3. Walter H. L'aventure des mots français venus d'ailleurs. Ed. R.Laffont Paris, 1997

Un pharmacien du Premier Empire ? Antoine Augustin Parmentier (1737-1813), premier pharmacien de la Grande Armée

Xavier Riaud ¹



Antoine Augustin Parmentier (© BIUM).

Georges Cuvier (1769-1832), célèbre anatomiste et paléontologue français, a dit de lui : « Partout où l'on pouvait travailler beaucoup, rendre de grands services et ne rien percevoir ; partout où l'on se réunissait pour faire le bien, il accourait le premier et l'on pouvait être sûr de disposer de son temps, de sa plume et, au besoin, de sa fortune (<http://www.shp-asso.org>, sans date). »

Antoine Augustin Parmentier est né le 12 août 1737. Son père décède très tôt et c'est sa mère qui lui enseigne ses premiers rudiments de latin. À 13 ans, il est placé comme élève chez un pharmacien de Montdidier. À 18 ans, il gagne Paris pour rejoindre un parent également pharmacien. Brillant, il acquiert très vite un savoir scientifique remarquable. En 1757, il part en tant qu'apothicaire pour l'armée de Hanovre et se place sous les ordres de Bayen, pharmacien lui-même, qui le porte vite en amitié. À 24 ans, il obtient le brevet de pharmacien en second de l'armée.

“

En 1772, il avait gagné un prix de l'Académie de Besançon grâce à un mémoire faisant l'apologie de la pomme de terre en tant qu'aliment.

”

Pendant la guerre de Hanovre, le jeune homme gagne la confiance de tous et entretient le courage des autres pharmaciens au cours d'une épidémie qui frappe les hôpitaux. Il parvient à l'enrayer. Capturé à cinq reprises par les Prussiens, il est emmené dans une forteresse pour y être gardé en tant que prisonnier. Il n'y est nourri que de pommes de terre, qui sont considérées comme une nourriture dégradante. Parmentier en perçoit très vite toutes les vertus nutritives. C'est dans ce contexte qu'il décide d'être le promoteur de cette plante (De Beauvillé, 2010 ; Fougère, 1956 ; Muratori-Philippe, 2006).

Le maître pharmacien et la pomme de terre

Une fois libre, Parmentier se rend à Francfort et vit quelques temps chez Meyer, chimiste allemand renommé, mais très vite, sa patrie lui manque. Il rentre à Paris en 1763. Il y suit l'enseignement de physique de Nollet, de chimie de Rouelle et de botanique de Jussieu. Il travaille d'arrache-pied et dépense jusqu'à ses derniers sous pour acheter des livres. Le 16 octobre 1766, il réussit le concours d'apothicaire gagnant maîtrise des Invalides (Gourdol, 2010). Il reste six ans à ce poste, cultive un petit jardin et se livre à des expériences sur les plantes pour améliorer leurs vertus alimentaires. À ce terme, il devient maître pharmacien. Séduit par le scientifique, le gouverneur des Invalides, le baron d'Espagnac, crée pour lui un poste d'apothicaire-major des Armées françaises, chef de la pharmacie des Invalides, le 18 juillet 1772. Malgré tout, les Sœurs, ne voulant pas être dépossédées, le font révoquer le 31 décembre 1774 (De Beauvillé, 2010 ; Blaessinger, 1948).

En 1772, il avait gagné un prix de l'Académie de Besançon grâce à un mémoire faisant l'apologie de la pomme de terre en tant qu'aliment. En 1774, libre de tout engagement, il peut se consacrer à ses recherches. En 1773, il publie un livre dont le titre est *Examen chimique des pommes de terre, dans lequel on traite*

¹ Docteur en Chirurgie Dentaire, Docteur en Epistémologie, Histoire des Sciences et des Techniques, Lauréat et membre associé national de l'Académie nationale de chirurgie dentaire, membre libre de l'Académie nationale de chirurgie.

des parties constituantes du froment et du riz. En 1774, il produit les *Récréations physiques de Model*. Ce sont là deux travaux retentissants qui le font connaître. En 1774, il est promu censeur royal et a pour mission de se rendre dans différentes régions afin de déterminer pourquoi le pain y était de si piteuse facture. Cette année-là, en réponse, il fait paraître une brochure intitulée *Méthode facile pour conserver à peu de frais les grains et les farines*. De passage à Montdidier, sa ville natale, ses concitoyens lui soumettent le problème de la carie du froment qui ravage les champs alentours. Après des études chimiques, il détermine la nature du problème et consigne ses notes dans un mémoire lu à la Société royale de Médecine, en 1776, *Analyse de la carie du froment*. En 1777, son *Avis aux bonnes ménagères des villes et des campagnes sur la meilleure manière de faire le pain* paraît et connaît un succès énorme qui bouleverse l'économie rurale et urbaine (De Beauvillé, 2010 ; Blaessinger, 1948). Cette même année, il officie au Collège de Pharmacie comme démonstrateur en botanique et en histoire naturelle (Gourdol, 2010). Suit *Le parfait boulanger* qui connaît la même notoriété, en 1778. D'autres ouvrages sur d'autres mets sont écrits. Le 8 juin 1780, une école de boulangerie est fondée dans la capitale. Parmentier en est l'un des professeurs. Il enchaîne les livres sur des sujets très divers. En 1782, il est démarché pour occuper la place de chimiste auprès du monarque allemand. Il refuse. En 1784, son mémoire consacré à l'usage du maïs dans le midi de la France remporte un prix de l'Académie de Bordeaux. Ce mémoire sera réimprimé en 1812 aux frais de l'Empire et contribue à perfectionner la culture du féculent (De Beauvillé, 2010 ; Fougère, 1956 ; Muratori-Philippe, 2006).

Des cultures « bien » gardées

En 1787, le roi Louis XVI lui confie 54 arpents de terre à cultiver. Le jour, des soldats gardaient le terrain et la nuit, Parmentier laissait les pauvres gens dérober des plants de pommes de terre qu'ils pouvaient ainsi cultiver pour leurs besoins propres. En 1789, son *Traité sur la culture et les usages de la pomme de terre, de la patate et du topinambour* est imprimé par ordre de Louis XVI. Parmentier a réussi. La pomme de terre est cultivée partout en France (<http://fr.wikipedia.org>, 2010).

En 1790, Parmentier et Nicolas Deyeux, autre pharmacien, remportent un prix de la Société royale de médecine grâce à leur mémoire détaillant leur étude chimique du lait. En 1791, les deux hommes gagnent à nouveau ce prix en faisant une analyse du sang, titre du mémoire présenté à l'institution (De Beauvillé, 2010 ; Blaessinger, 1948).

Lorsque la Révolution éclate, Parmentier perd tout. Il est même sérieusement vilipendé et menacé par le nouveau régime, mais il est envoyé dans le midi de la France pour y regrouper le plus de médicaments

possibles pour équiper les pharmacies militaires. Malgré tout, au bout de quelque temps, ses services pour le bien de l'Humanité sont reconnus enfin. En 1793, le collège de pharmacie est dissous. En 1796, les pharmaciens constituent une Société des Pharmaciens de Paris. Cette société délivre un enseignement gratuit reconnu d'utilité publique par le Directoire en 1797 (Gourdol, 2010 ; Fougère, 1956).

En 1795, il est pharmacien en chef, président du conseil de salubrité de Paris, membre de la commission de santé des armées, de la commission des subsistances et des approvisionnements, et de l'administration générale des hospices civils de la capitale. Associé à Bayen, il publie aussi son *Formulaire pharmaceutique* qui est traduit en italien également et réédité plusieurs fois. Au décès de Bayen, en 1798, il demeure le seul inspecteur général des pharmacies militaires. En 1802, il vulgarise son ouvrage co-écrit avec Bayen, intitulé nouvellement *Code pharmaceutique à l'usage des hospices civils*. C'est un succès colossal réédité à quatre reprises (1803, 1807, 1811 et 1818) (De Beauvillé, 2010 ; Gourdol, 2010 ; Muratori-Philippe, 2006).

À son domicile, sont réalisées les premières expérimentations de vaccination. Il se bat dès lors pour que la vaccine soit inoculée aux plus démunis et

que des centres d'inoculation soient effectivement mis en place dans chaque département. Ses mémoires sur la salubrité des hôpitaux, sur le pain du soldat, sur l'eau comme boisson des troupes, etc. lui valent de devenir membre de l'Institut de France, section des sciences physiques et mathématiques, le 13 décembre 1795 (Meylemans, 2010).

En 1800, il participe à la fondation de l'Ecole de boulangerie en France (Gourdol, 2010).

Le 15 décembre 1803, le Premier consul le confirme au poste d'inspecteur général du service de santé. Il l'était depuis 1796 et le reste jusqu'à sa mort, en 1813. Bonaparte, par décret, le aussi fait nommer premier pharmacien des armées, en 1800. Le futur empereur avait une grande confiance en Antoine Augustin (De Beauvillé, 2010 ; Gourdol, 2010 ; Muratori-Philippe, 2006).

Président de la Société de Pharmacie

Cette année-là, il devient président de la Société de pharmacie de Paris à sa création à laquelle il a grandement contribué. En 1803, l'Ecole de pharmacie de Paris ouvre ses portes (Gourdol, 2010). En 1804, il assume la fonction premier pharmacien des armées auprès de l'armée des côtes de l'Océan et en 1805, il a la charge de l'approvisionnement des hôpitaux de la Grande Armée.

Lorsque Napoléon instaure la Légion d'honneur, il promulgue un décret accordant 10 croix de la Légion d'honneur destinées aux services civils et militaires de la pharmacie. Tout le monde est étonné que Parmentier ne la reçoive pas. Rapidement, il est su que

Parmentier est celui qui a conçu cette liste. Aussitôt, une onzième médaille lui est attribuée. Il est élevé au rang d'officier de la Légion d'honneur (Riaud, 2010). Ses connaissances étaient immenses, mais son humilité était aussi proverbiale. Parmentier était un



Ses connaissances étaient immenses, mais son humilité était aussi proverbiale.



Paris, les *Annales de chimie*, le *Journal* et le *Bulletin de pharmacie*, le *Magasin encyclopédique*, le *Bulletin de la Société philomathique*, les *Mémoires des Sociétés savantes et littéraires de la république française*, le *Nouveau dictionnaire d'histoire naturelle*, le

Théâtre d'agriculture d'Olivier de Serres, le *Nouveau cours d'agriculture* ou encore le *Recueil de l'Institut national* pour ne citer qu'eux (Muratori-Philippe, 2006 ; De Beauvillé, 2010).

Dans ses conseils à ses jeunes collègues placés sous ses ordres, Parmentier affirme : « *Mes amis, la pharmacie exige, plus qu'aucune autre profession, de la gravité dans les mœurs, de la sagesse dans la conduite, une grande docilité aux conseils de l'expérience, l'amour de l'ordre et de la vie sédentaire, une sévérité de principes et une inflexible probité. Soyez honnêtes hommes ; la seule vertu rend heureux et porte à vouloir que les autres le deviennent ; tâchez d'obtenir par votre franchise, votre probité et votre science, une considération personnelle, indépendante de votre titre, en même temps que vous déterminez, par votre équité et votre douceur, vos subordonnés à vous aimer et à vous respecter* » (De Beauvillé, 2010). » Est-il nécessaire d'en dire plus long sur Parmentier ? La société française reconnaissante a attribué son nom à des rues, des écoles, lui a dressé des statues et que sais-je d'autres hommages.

fidèle admirateur de Napoléon. Adeptes féroces de la prévention, ils est convaincu que des mesures alimentaires et médicales appropriées ne peuvent s'envisager qu'avec une intervention musclée du gouvernement. Pour Parmentier, l'Empereur est l'homme de la situation (De Beauvillé, 2010 ; Muratori-Philippe, 2006).

Avec le blocus continental, le sucre est devenu une denrée rare, hors de prix. De 1808 à 1813, pour compenser ce manque, il étudie le raisin et la vigne, réalise de nombreuses expériences et commet de nombreux mémoires sur le sujet. En 1810, associé à Chaptal, il définit une technique d'extraction du sucre de raisin. Pourtant, la culture de la betterave rend vaines ses recherches. Pendant toute cette période de disette pour le peuple français, Parmentier est son pourvoyeur alimentaire. Il se démène pour trouver des solutions. Il fait des recherches sur la conservation des vins et des farines, sur la conservation par le froid, la réfrigération des viandes, l'utilisation des produits laitiers. Il participe à la mise au point des conserves alimentaires par ébullition. Il est un précurseur dans tous les secteurs de l'alimentation (Gourdol, 2010 ; De Beauvillé, 2010 ; Blaessinger, 1948).

De 1805 à 1813, il contribue activement, avec les médecins Pinel et Guillotin, aux campagnes de vaccination contre la variole entreprise dès 1799, avec l'appui du général Bonaparte (Gourdol, 2010).

Atteint de phthisie pulmonaire, il meurt le 17 décembre 1813. Il ne s'est jamais marié. Il est enterré au Père-Lachaise dans la 39^{ème} division, 2^{ème} ligne, P, 26 (<http://www.appl-lachaise.net>, 2005).

Au moins 48 diplômes lui auraient été décernés au cours de son existence. Les Académies d'Alexandrie, de Berne, de Bruxelles, de Florence, de Genève, de Lausanne, de Madrid et de Milan, de Naples, de Turin et de Vienne le comptent parmi leurs membres. Il laisse derrière lui près de 165 ouvrages d'agronomie (Muratori-Philippe, 2006).

Un auteur prolifique

De plus, Parmentier a publié de nombreux articles, mémoires et dissertations dans des recueils scientifiques, comme le *Cours complet d'agriculture* de Rosier, la *Bibliothèque physico-économique*, le *Journal de physique*, les *Mémoires de la Société royale d'agriculture*, l'*Encyclopédie méthodique*, la *Feuille du cultivateur*, le *Journal de la Société de pharmacie de*

Références

1. Bibliothèque Interuniversitaire (BIUM), communication personnelle, Paris, 2010.
2. Blaessinger Edmond, *Quelques grandes figures de la pharmacie militaire*, Baillière (éd.), Paris, 1948.
3. De Beauvillé Victor, *Histoire de Montdidier, Livre IV – Chapitre II – Section LIV*, <http://santerre.bailliet.org>, 2010, pp. 1-21.
4. Fougère Paule, *Grands pharmaciens*, Buchet/Castel (éd.), Paris, 1956.
5. <http://fr.wikipedia.org>, Antoine Parmentier, 2010, pp. 1-6.
6. <http://www.appl-lachaise.net>, Parmentier Antoine Augustin (1737-1813), 2005, pp. 1-2.
7. Gourdol Jean-Yves, « Antoine-Augustin Parmentier (1737-1813), pharmacien des Armées, vulgarisateur de la pomme de terre », in <http://www.medarus.org>, 2010, pp. 1-4.
8. <http://www.shp-asso.org>, Antoine-Augustin Parmentier (1737-1813), sans date, p. 1.
9. Meylemans R., « Les grands noms de l'Empire », in *Ambulance 1809 de la Garde impériale*, <http://ambulance1809-gardeimperiale.ibelgique.com>, 2010, pp. 1-22.
10. Muratori-Philippe Anne, *Parmentier*, Plon (éd.), Paris, 2006.
11. Riaud Xavier, « Chirurgiens, médecins ou pharmaciens nobles d'Empire et/ou titulaires de la Légion d'honneur », in *The International Napoleonic Society*, Montréal, 2010, <http://www.napoleonicsociety.com>, pp. 1-5.

De la Psychophysiology aux Neurosciences à l'UCLouvain : hommage au professeur Michel Meulders (1930-2019)

Jean-Marie Maloteaux et Marc Crommelinck

(professeurs ordinaires émérites de l'Université catholique de Louvain et membres de l'Académie royale de Médecine)

Le Professeur Michel Meulders consacra la plus grande partie de sa vie professionnelle à l'étude et l'enseignement de la psychophysiology, lieu de convergence de l'approche des grandes fonctions cérébrales : mouvements, perceptions sensorielles, vigilance, langage, apprentissage, émotions, comportement, ... Le terme de neurosciences s'est progressivement substitué à celui de psychophysiology et l'impact du développement des neurosciences fondamentales fut de plus en plus important dans la seconde partie du XXème siècle surtout en neurologie et neurophysiology clinique. C'est l'itinéraire que suivit le Professeur Meulders, neuropsychiatre qui, sans oublier l'apport des psychologues, philosophes, puis des biologistes et autres chercheurs dans diverses disciplines, a largement contribué au développement des neurosciences à l'Université et à ce qui est aujourd'hui l'Institut de Neurosciences (IoNS) de l'UCLouvain.

Michel Meulders, né à Anvers le 28 juin 1930, est premier né d'une famille de trois enfants. Son père et son grand-père paternel étaient médecins ; sa mère était musicienne, pianiste, originaire de Mons comme son grand-père maternel, ingénieur des mines. Michel Meulders fait toute sa scolarité primaire et secondaire à Anvers. Il termine ses humanités gréco-latines au Collège des Jésuites et parallèlement, il suit des cours de musique et de violon. L'ambiance artistique et culturelle était fort marquée dans sa famille, de même que dans son Collège et son milieu social.

C'est en 1948 qu'il entame des études de médecine à Louvain : il terminera ses candidatures en 1951 avec grande distinction et sera promu docteur en médecine avec distinction en 1955.

Dès 1950 et jusqu'en 1957, il rejoint comme étudiant chercheur le laboratoire de biophysique du Professeur Jean Colle (1903-1978) qui restera l'un de ses maîtres

et une personnalité scientifique de référence pour lui. En octobre 1955, il entame une formation en neuropsychiatrie (orientation neurologie) chez le Professeur Ludo van Bogaert (1897-1990) à l'Institut Bunge d'Anvers jusqu'en 1957, et chez le Professeur Joseph Radermecker (1907-2002) en neurophysiology au même Institut Bunge en 1957-58. En septembre

il terminera ses candidatures en 1951 avec grande distinction et sera promu docteur en médecine avec distinction en 1955.



1958, il part pour un an se former chez le Professeur Giuseppe Moruzzi (1910-1987) à Pise, avec une bourse du gouvernement italien. Il effectuera aussi de brefs séjours pour des formations techniques précises chez le Professeur David Whitteridge (1912-1994) à Edimbourg et chez le Professeur Jerzy Konorski (1903-1974) à Varsovie.

Spécialiste en neuropsychiatrie en 1959, il obtient une bourse de recherche du Fonds national de la Recherche scientifique (FNRS) comme aspirant de 1959 à 1961 puis comme chargé de recherche en 1961-62 attaché au laboratoire du Professeur Jean Colle. En 1962, il obtient le titre d'agrégé de l'enseignement supérieur avec une thèse d'agrégation en médecine intitulée

« Étude comparative de la physiologie des voies sensorielles primaires et des voies associatives - Contrôle d'origine centrale des messages afférents » (Publication Ed. Arscia,

1962). Il est nommé chargé de cours à l'Université catholique de Louvain la même année. Il sera promu Professeur en 1966 et Professeur ordinaire en 1969.

Entretemps il a épousé Marie-Thérèse Klein, née à Strasbourg, juriste, assistante puis Professeur ordinaire à la Faculté de Droit de l'UCLouvain (Droit civil et Centre de Droit de la Famille). Ils auront quatre fils, Quentin, Laurent, Martin et Philippe.

Une carrière académique vouée à l'enseignement et à la recherche en neurophysiologie

Dans l'un de ses articles, le Professeur Meulders relate le développement de la neurophysiologie à l'UCLouvain. En 1950, le Professeur Jean Colle dirigeait le laboratoire de Biophysique à l'Institut de Physiologie de Louvain (Leuven) et enseignait la biophysique et la physiologie des organes des sens. Seul chercheur permanent à cette époque, ses thèmes de recherche étaient l'excitabilité neuro-musculaire et l'épilepsie. Il a conçu lui-même un appareil d'électroencéphalographie qui devait être l'un des premiers en Belgique. C'est à cette période, en 1950, que trois étudiants en médecine, amis et tous trois fascinés par la physiologie nerveuse sont accueillis par le Professeur Colle et formeront les bases du laboratoire de neurophysiologie. Ces trois amis sont Jan Gybels, Jean Massion et Michel Meulders. Jan Gybels se formera plus tard en neurochirurgie, travaillera à l'Université McGill de Montréal avec les Professeurs W. Penfield (1891-1976) et H. Jasper (1906-1999) avant de revenir à la KULeuven comme professeur de neurochirurgie et expert en électrophysiologie et traitement de la douleur. Jean Massion ira se former à Paris au prestigieux Institut Marey sous la direction des Professeurs Alfred et Denise Fessard avant d'être nommé au CNRS à Paris puis à Marseille où il dirigera la recherche en neurophysiologie du mouvement. Michel Meulders, « le troisième homme », travaille avec ses deux amis sur l'excitabilité du nerf de grenouille et les réflexes respiratoires. Recherches bien modestes dira-t-il mais qui lui ont permis d'approfondir les travaux et théories de Charles Scott Sherrington (1857-1952), Prix Nobel de physiologie et médecine en 1932 pour la description des synapses, l'étude des réflexes spinaux et la loi d'innervation réciproque. Sherrington est l'un des pères de la neurophysiologie du XX^{ème} siècle. Michel Meulders sera aussi initié aux théories de Sherrington non seulement par J. Colle, qui avait été formé en Grande-Bretagne où Sherrington était une référence incontestée, mais aussi par le Professeur Joseph Prosper Bouckaert (1896-1976), également « sherringtonien » convaincu, professeur de physiologie, dont la neurophysiologie à l'UCLouvain, grand connaisseur des travaux de Pavlov et par ailleurs chercheur dans le domaine du métabolisme et de la régulation de la glycémie. Il accueillera aussi dans son laboratoire Christian de Duve. Le Professeur Meulders va également côtoyer Albert Michotte van den Berck (1881-1965), professeur de psychologie très ouvert aux approches expérimentales initiées par Hermann von Helmholtz (1821-1894) et Wilhelm Wundt (1832-1920). Référence pour beaucoup de jeunes psychologues de l'UCLouvain, tel Georges Thinès (1923-2016), Helmholtz – auquel Michel Meulders consacrera plus tard un livre – est en bonne partie à l'origine du terme de Psychophysiologie qui réunit

“

De ce rapprochement progressif et prudent de deux domaines auparavant très distincts voire opposés va émerger un domaine remarquable de connaissances : les neurosciences.

”

une vision moderne de la psychologie et l'approche rigoureuse et expérimentale de la physiologie héritée de John Farquhar Fulton (1899-1960).

Peu après le départ de ses deux amis, J. Gybels et J. Massion, Michel Meulders développa ses projets personnels et fut chargé de l'enseignement de la « psychophysiologie », son cours fétiche dira-t-il. Il est intéressant de mentionner ici qu'à Louvain, l'enseignement de la psychologie physiologique fut donné dès 1895 au sein de l'Institut supérieur de philosophie. Rappelons que cet Institut fut créé en 1889 par Désiré-Joseph Mercier (1851-1926), le futur Cardinal Mercier, sous l'impulsion du Pape Léon XIII. Il fut d'emblée un haut lieu de rencontre entre la philosophie et les sciences : il s'agissait de repenser les problématiques du thomisme en les confrontant avec les avancées les plus significatives des sciences expérimentales de son époque, et notamment avec les travaux remarquables du neurologue Arthur van Gehuchten (1861-1914). Cet enseignement magistral était accompagné, déjà à cette époque, de travaux pratiques de laboratoire de psychologie expérimentale et physiologique.

Durant toute sa carrière, M. Meulders soulignera cette intrication obligée des niveaux psychiques et nerveux, psychologiques et physiologiques. De ce rapprochement progressif et prudent de deux domaines auparavant très distincts voire opposés va

émerger un domaine remarquable de connaissances : les neurosciences. Jusqu'en 1950, la psychologie emprunte ses bases au behaviorisme, tandis que les neurosciences émergentes se basent sur l'anatomie du système nerveux, sa morphologie, les synapses, les influx électriques, une théorie du fonctionnement global du système nerveux. C'est à ce carrefour que se trouva M. Meulders en 1950 et ses recherches comme son enseignement en bénéficièrent.

Plusieurs jeunes collaborateurs, médecins, psychologues, biologistes rejoignirent l'équipe et participèrent au développement du laboratoire animé par M. Meulders : Nicole Boisacq-Schepens (qui devint Professeur et Doyen de Faculté), Jean-Marie Godfraind (Professeur), Marc Crommelinck (Professeur et Directeur du laboratoire de neurophysiologie), Marcello Beyra, André Roucoux (Professeur), Paul Thielen...

D'autres éléments contribuèrent au développement du laboratoire de neurophysiologie à l'UCLouvain et à l'enseignement de la psychophysiologie. La scission entre KUL et UCLouvain sera un événement douloureux car les professeurs et les chercheurs durent choisir entre le statut néerlandophone, ce que fit Jean Colle pour la KUL, ou francophone pour l'UCLouvain, ces derniers partant sans matériel ni locaux... C'est le Professeur Xavier Aubert (doyen de Faculté de médecine de 1967 à 1970) qui avec le Recteur Mgr E. Massaux obtint, au sein de la Faculté de médecine à Bruxelles-Woluwe,

la création d'un laboratoire de neurophysiologie accueillant les chercheurs francophones ; Michel Meulders en fut désigné responsable.

Le développement de l'électronique et de l'informatique fut un autre élément qui permit une spectaculaire progression des enregistrements électrophysiologiques. Des ingénieurs rejoindront aussi le groupe de recherche et participeront à l'extension des techniques utilisées. Les collaborateurs et chercheurs sont nombreux à cette époque au laboratoire et beaucoup d'entre-eux seront nommés à la Faculté de médecine : Claude Veraart (ingénieur civil, sciences biomédicales), Jean Delbecke (médecin, neurologue), Etienne Olivier (sciences biomédicales), Philippe Lefèvre (ingénieur civil, sciences appliquées), plusieurs psychologues : Marie- Françoise Decostre-Voisin, Raymond Bruyer, Pierre Feyereisen, Marguerite Hanus, Philippe De Witte, Marie-Chantal Wanet-Defalque... et de nombreux autres collaborateurs que nous ne pouvons citer ici.

Un autre élément positif fut l'extension des locaux disponibles sur le nouveau site universitaire de Woluwé et la proximité des Cliniques universitaires Saint-Luc qui allait marquer le développement de la neurophysiologie clinique.

La première phase de la carrière de Michel Meulders fut orientée vers l'expérimentation fondamentale et animale, ses nombreuses publications entre 1954 et 1970 en témoignent.

Après le transfert à Bruxelles en 1974 (en réalité étalé entre 1974 et 1977), la coordination des activités de neurophysiologie clinique aux Cliniques universitaires Saint-Luc (essentiellement l'électroencéphalographie) fut confiée à M. Meulders. Un nouveau secteur d'activités se développera à partir de ce moment. Après le décès prématuré du Dr G. Amand à 37 ans en 1978, c'est le Professeur Geneviève Aubert, neurologue qui reprendra la responsabilité de l'électroencéphalographie, et elle y développera aussi l'étude des troubles du sommeil et la polysomnographie tandis que le Professeur Jean-Michel Guérit développera un peu plus tard l'étude des potentiels évoqués, du mapping cérébral et des états de coma.

L'activité du laboratoire de recherche fondamentale se poursuit au sein du Département de Physiologie, de nombreux jeunes collaborateurs s'y forment et plusieurs y restent avec des postes définitifs de recherche et/ou d'enseignement (c'est actuellement l'*Institute of Neuroscience*, IoNS) tandis que la coordination de l'activité de neurophysiologie clinique revient dans le service de neurologie clinique lors du départ à l'éméritat du Professeur Meulders en 1995. C'est un secteur d'activité qui s'est développé surtout en fonction des progrès en épileptologie et en chirurgie de l'épilepsie réfractaire. Le Professeur Meulders fut à l'origine de cette collaboration étroite avec les cliniciens et avec les services de neurologie (Professeur E-Ch. Laterre et collaborateurs), de neuropédiatrie (Professeur Ph.

Evrard et collaborateurs), et de plusieurs autres services cliniques.

Une carrière administrative au service de l'Université

Michel Meulders fut nommé Doyen de la Faculté de médecine en 1974 jusqu'en 1979. Il a accompagné le déménagement de l'Université de Louvain à Bruxelles et a été confronté à de multiples problèmes logistiques, mais a aussi bénéficié du démarrage sur de nouvelles bases de cette Faculté. Il a joué un rôle essentiel dans le développement universitaire de la médecine générale. Dans les années 1980, il fut Conseiller scientifique pour les sciences médicales et membre du Conseil d'administration de l'UCLouvain, Président du Conseil de la Recherche, membre du Conseil d'administration des Cliniques universitaires Saint-Luc, membre du Conseil d'administration de l'Institut de pathologie cellulaire et moléculaire, l'ICP (actuellement Institut de Duve), membre du Conseil d'administration du Centre neurologique William Lennox...

Michel Meulders fut Prorecteur de l'UCLouvain de 1986 à 1995. Admis à l'éméritat en 1995, il conservera des activités et des contacts avec les laboratoires et services

cliniques dans lesquels il a travaillé mais se retire de la direction du laboratoire, André Roucoux puis Marc Crommelinck lui succèdent.

Membre de nombreuses associations scientifiques internationales et de très nombreux jurys, il a été président de la Société belge de Physiologie (1975-76). Membre du Bureau de l'*European Brain and Behavior Society* (1973-78), membre de l'*American Society for Neuroscience* et de l'Académie nationale de médecine en France.

Le Professeur Meulders était membre de l'Académie Royale de Médecine, il en fut le président en 1996.

Un homme épris de culture et d'humanisme

Michel Meulders a évolué enfant et adolescent dans un milieu familial où l'art et la musique avaient une place très importante. Violoniste, il a formé en 1950 le « Quatuor de la Faculté de médecine ». Il jouait avec ses amis Georges Wauters (qui deviendra Professeur de bactériologie), Jean-Pierre Legrand (qui sera Professeur de psychiatrie) et Georges Thinès (qui sera Professeur de psychologie comparée). Un peu plus tard il a fondé avec quelques collègues l'« Orchestre universitaire de Louvain ». Il a toujours été passionné par la musique classique et le chant grégorien, il fut à l'origine de la nomination au titre de docteur honoris causa à l'UCLouvain en 1989 de Yehudi Menuhin (1916-1999) violoniste prodigieux qu'il admirait beaucoup.

Une fois émérite, en 1995, Michel Meulders s'est attelé à la rédaction de plusieurs livres dont l'un sur H. von Helmholtz et la critique des fausses sciences, dont l'homéopathie (« Helmholtz, des Lumières

“ La première phase de la carrière de Michel Meulders fut orientée vers l'expérimentation fondamentale et animale ”

aux Neurosciences », Ed. Odile Jacob, 2001), un autre ouvrage remarquable sur William James, neurophysiologiste qui a étudié les fonctions du système nerveux autonome et exploré les liens entre la conscience, l'action et les affects : on en revient à la psychophysiologie... (« William James, Penseur libre », Hermann Ed., 2010), un autre encore sur G. Moruzzi qu'il avait bien connu (« Guizeppe Moruzzi, Portraits of a scientist », avec Marco Piccolino & Nicholas Wade, Ed. ETS, 2010).

Michel Meulders accordait une très grande attention à sa vie familiale, à son épouse et ses enfants, il n'hésitait pas dans ses interviews à dire combien c'était pour lui essentiel et cela transparait aussi dans son dernier livre « L'espérance salvatrice : entre le réel et l'imaginaire », Ed. Melibée, 2018, aux accents très intimes et où il s'interroge, comme il le disait lui-même, sur les tréfonds de l'âme humaine.

Le Professeur Michel Meulders eut une carrière académique remarquable : chercheur, enseignant,

au service de son Université en tant que Doyen et Prorecteur, au service de la communauté scientifique et de l'Académie royale de Médecine. Il fut aussi un humaniste, musicien, historien des sciences toujours à l'écoute des interrogations philosophiques et épistémologiques. Fidèle à ses amis et à sa famille, il nous laisse le souvenir d'une carrière exemplaire et d'un homme d'une grande dignité.

Bruxelles, juin 2020

Remerciements

Madame Françoise Hiraux (Archiviste au service des archives à l'UCLouvain) a réuni une documentation abondante et précise qui nous fut très précieuse, nous l'en remercions vivement.

La plus grande partie de ce texte fut rédigée pour l'hommage rendu au Professeur Meulders à l'Académie de Médecine et publiée dans les annales de l'Académie royale de Médecine de Belgique.



MONIQUE BODEUS

Diplômée docteur en médecine à l'ULB, j'ai intégré, en novembre 1980, le Laboratoire du professeur Guy Burtonboy à l'Ecole de Santé Publique (ESP) à l'UCLouvain. Parallèlement, je me suis formée aux techniques immunologiques et en particulier à la technologie des anticorps monoclonaux dans le Laboratoire du Pr Hervé Bazin (à l'ESP).

Après m'être intéressée au Parvovirus B19, j'ai participé dès 1985, sous la direction du Pr Burtonboy, à la création du premier Laboratoire de référence SIDA à la tour Claude Bernard; j'y ai travaillé jusqu'en 1990, tout en continuant une activité de recherche sur le HIV et en étudiant sa structure antigénique à l'aide d'anticorps monoclonaux.

Pendant cette période, j'ai suivi un DEA d'immunologie générale et un diplôme de virologie médicale à l'Institut Pasteur de Paris et obtenu ma reconnaissance en biologie clinique aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

En 1990, j'ai obtenu successivement une bourse de deux ans de la CEE, une bourse d'une année de l'ARC (Association contre le cancer) et une bourse de deux ans de l'INSERM. Ces financements m'ont permis de rejoindre l'équipe du Dr Richard Benarous à l'Institut Cochin de génétique moléculaire à Paris, dans lequel j'ai travaillé jusqu'en 1995. Ce laboratoire s'intéressait à différents aspects du HIV; mon intérêt postdoctoral s'est focalisé sur l'étude de l'interaction de la protéine NEF du HIV avec les protéines cellulaires.

En 1995, je suis revenue aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour rejoindre le Laboratoire de virologie du Pr Monique Lamy, proche de l'éméritat. Quelques temps après le Pr Patrick Goubau a rejoint l'équipe pour en reprendre la direction après le départ du Pr Lamy. Les travaux de recherche faits dans le Laboratoire de référence SIDA et à l'Institut Cochin m'ont conduit à présenter ma thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur en 1997.

De la rénovation du Laboratoire de virologie un peu vieillot à l'ESP sous l'impulsion du Pr Goubau au déménagement du Laboratoire dans la tour Rosalind Franklin, sous la direction successive du Pr Goubau, du Pr Delmée et du Pr Rodriguez, j'ai toujours contribué de mon mieux à l'activité clinique du laboratoire sans perdre mon intérêt pour la recherche avec une attention particulière pour l'infection à cytomégalovirus en cours de grossesse.

Après une fin de carrière un peu mouvementée, avec l'arrivée d'un certain coronavirus, je pars sereine à l'éméritat... la relève est prête avec de jeunes collègues charmant-es, brillant-es et motivé-es.



CHRISTIAN DEBAUCHE

Christian Debauche est diplômé docteur en médecine de l'UCLouvain en 1980.

Dès sa première année de spécialisation, il est atteint par le virus de la néonatalogie, passion confortée par des stages avec Jean-Paul Langhendries à Rocourt, Gaston Verellen aux Cliniques universitaires Saint-Luc et Paul Vert à l'Université de Nancy.

Reconnu spécialiste en pédiatrie en 1985, il rejoint le Sick Children's Hospital à Toronto pour un clinical fellowship sous la tutelle de Paul Swyer, pionnier de la néonatalogie moderne. Il s'y familiarise avec des traitements innovants, comme le surfactant exogène et la ventilation par oscillations à haute fréquence, qu'il introduira aux CUSL dès l'année suivante.

Clinicien passionné, il s'investit dans la prise en charge de pathologies périnatales complexes telles que la hernie diaphragmatique et les malformations multiples, ainsi que dans le suivi postnatal multidisciplinaire des nouveaux-nés à risque.

Nommé chargé de cours en 2001 et chef du service de néonatalogie en 2007, il assume un enseignement magistral et au lit du malade très apprécié par les étudiant-es et les assistant-es parmi lesquelles de futur-es néonatalogues belges et internationales.

Sa rigueur et sa persévérance lui ont permis d'obtenir une réévaluation de la reconnaissance ministérielle du service en 2012 (de 15 lits agréés à 28 lits justifiés).

Soucieux de pérenniser l'excellence clinique du service et de développer davantage la dimension de recherche fondamentale, il contacte le professeur Olivier Danhaive qui lui succédera en 2018.

S'étant éloigné de la clinique ces trois dernières années, le Pr Debauche a continué à mettre son expérience clinique, didactique et organisationnelle au service du Groupement Belge des Néonatalogues et du Centre d'Epidémiologie Périnatale de la Fédération Wallonie-Bruxelles.



LAURENCE GALANTI

Après l'obtention de mon diplôme en médecine à l'UCLouvain en 1980, je me suis orientée vers la biologie clinique. Ma formation aux Cliniques universitaires Saint-Luc et comme Fellow à l'ICP avec le Pr Masson m'ont permis de développer mes compétences scientifiques et mon goût de la recherche. Dans un même temps, j'ai terminé en 1983, sous la direction du Pr Lauwerys, un master en médecine du travail commencé lors de ma dernière année de doctorat. En 1985, j'ai rejoint le Laboratoire de Mont-Godinne pour prendre la responsabilité de la chimie médicale tout en poursuivant une activité de recherche à l'ICP. Le travail de biologiste faisant souvent appel à des compétences informatiques et économiques, j'ai complété ma formation par un baccalauréat en informatique en 1986 et un master en gestion hospitalière (UCLouvain) en 1987. Chef de service associé depuis 2001, j'ai participé avec le Pr Hecq à la formation d'un groupe de recherche sur la stabilité des médicaments reconnu au niveau international et œuvre comme auditeur Belac pour l'accréditation des laboratoires. Interpellée depuis des années par les effets du tabagisme, j'ai également acquis un DIU en tabacologie à Paris et mis en place avec le Dr Godding, une consultation à Mont-Godinne en 1997 et Saint-Luc en 1999. J'ai, en 1999, également présenté ma thèse de doctorat en sciences médicales dans ce domaine. Ces nouvelles compétences m'ont permis de participer activement à la mise en place d'un DIU en tabacologie en Belgique, coordonné par le Fares. J'y assure une charge d'enseignement, de membre du comité scientifique et œuvre activement au développement de la tabacologie avec la création d'une unité transversale de tabacologie au CHU UCLouvain Namur, d'un groupe de contact FNRS de tabacologie que je préside depuis 2009, en participant à diverses études cliniques et au comité administratif et scientifique de la Société française de tabacologie.



WALTER HESBEEN

Walter Hesbeen naît à Uccle le 12 novembre 1954. Après sa maîtrise en science médico-sociales et hospitalière, il est diplômé d'un doctorat en santé publique à UCLouvain en 1990. En 1986, il est lauréat de la Fondation Van Goethem-Brichant pour la réadaptation.

Dès 1983, il exerce la fonction de directeur des services hospitaliers du Centre neurologique William Lennox à Ottignies jusqu'en 1991, date à laquelle il déménage en France et devient professeur à l'Ecole nationale de Santé Publique à Rennes jusqu'en 1997. Pendant dix ans, il assure le poste de responsable de l'Unité de recherche et de développement de l'École la source (Lausanne, Suisse). Depuis 2007, il est professeur à la Faculté de santé publique de l'UCLouvain et responsable pédagogique du Groupe francophone d'études et de formations en éthique de la relation de service et de soin (GEFERS) à Paris. Il est à l'origine de la création des Journées itinérantes francophones d'éthique et des soins de santé organisées par le GEFERS en collaboration avec l'IRSS.

Depuis 1998, il est le co-fondateur et rédacteur en chef de la revue *Perspective soignante* et est l'auteur de plusieurs ouvrages : *"Humanisme soignant et soins infirmiers"*, *"Prendre soin à l'Hôpital : inscrire le soin infirmier dans une perspective soignante"*, *"Cadre de santé de proximité"*, *La qualité du soin infirmier : penser et agir dans une perspective soignante*, *"La banalisation de l'humain dans le système de soins"*, *"L'aide et les soins aux personnes âgées"*. Soucieux du bien-être des étudiant-es, il rédige de nombreux ouvrages sur le sujet tels que *"L'accompagnement des étudiants infirmier en stage"*, *"Le bien-être des étudiants - Formations aux métiers de la santé"*, *"Accompagner les étudiants en soin infirmiers"*, *"Les formations aux métiers de la santé"*.



TERESINHA LEAL

Brésilienne d'origine, Teresinha Leal a fait, dans son pays natal, des études de médecine et une spécialisation en endocrinologie.

En 1989, elle a soutenu à l'UCLouvain une thèse de doctorat en physiologie du transport ionique sous la direction du Pr Jean Crabbé. Deux ans après son engagement en biologie clinique aux Cliniques universitaires Saint-Luc, elle a publié dans la prestigieuse revue *Clinical Chemistry* le développement d'un programme de modélisation posologique des aminoglycosides assurant la traçabilité des données et la qualité d'archivage, jusqu'alors réalisées sous format papier ; le programme Pharmonitor a été distribué en Europe, Amérique et Australie. Désireuse de relever de nouveaux défis, elle s'est ensuite consacrée au test de la sueur, essentiel au diagnostic de la mucoviscidose. En harmonie avec ses compétences (clinicienne interniste avec thèse de doctorat), elle a redéfini les critères de qualité du test en lui donnant une dimension scientifique jusqu'alors effacée. Elle a développé la mesure de la différence de potentiel nasal, un nouveau test diagnostique pour lequel elle est devenue une référence mondiale. Reconnue « qualified operator » des deux tests par la Cystic Fibrosis Foundation, elle a permis au Centre de référence de la mucoviscidose des Cliniques universitaires Saint-Luc à participer à des études internationales sponsorisées (Actelion, PTC, Vertex) pour la recherche d'un traitement curatif de la maladie. Elle a introduit au laboratoire de recherche qu'elle a créé, les modèles de souris transgéniques en 2000 et des cultures cellulaires en 2010. Démontrant une capacité de dynamiser une équipe (promotrice de 7 postdoctorant-es en mobilité internationale et promotrice, co-promotrice ou co-encadrante de 16 thèses de doctorat et de 23 mémoires de DEA ou master), elle a tissé un réseau interuniversitaire (Rotterdam, Leiden, Vérone, Paris, Liverpool, Lisbonne, Pittsburg, North Carolina, Montréal, Brésil, Argentine ...), donnant une grande visibilité internationale à sa recherche.

À l'UCLouvain, elle a contribué à l'enseignement en pharmacie et sciences biomédicales. Reconnue par le FNRS (clinicien chercheur 2010-12), elle laisse une centaine de publications dans les meilleures revues internationales de pneumologie clinique et expérimentale. Teresinha est la mère de deux enfants et leurs actes de naissance sont ses plus beaux diplômes.



THIERRY MARIQUE

Diplômé licencié en éducation physique de la première promotion sur le site de Louvain-la-Neuve (juin 1978) et docteur en éducation physique en juin 1985.

Assistant à l'UCLouvain - Institut d'éducation physique et de réadaptation de 1978 à 1985 - Enseignant à l'Institut Ste Julienne - section régendat en éducation physique, sports et loisirs de 1985 à 1988 - Chargé de mission au Comité Olympique et Interfédéral Belge en 1988 et 1989

(opération «Jeux du Printemps») - Enseignant à l'Institut Ste Julienne - section régendat en éducation physique, sports et loisirs de 1989 à 1997 - 1997, Enseignant à la Haute École Mosane d'Enseignement Supérieur - régendat en éducation physique, sports et loisirs - Maître de conférence invité à l'UCLouvain de septembre 1994 à septembre 1997 - IEPR - Chargé de cours invité à l'UCLouvain depuis septembre 1997 - IEPR - Chargé de cours définitif (70%) à l'UCLouvain depuis septembre 2000 - Faculté des sciences de la motricité - Chargé de cours (30 %) à la Haute école Léonard de Vinci, département Kinésithérapie et éducation physique

Activités à caractère académique

Représentant des universités belges au réseau Européen des Instituts des sciences du sport : membre du groupe de coordination de 1997 - 1999 - Expert pour la CONFEJES (*Conférence des Ministres de la jeunesse et des sports des pays d'expression française*) dans le cadre de missions de coopération multilatérale initiées par le CGRI (Commissariat Général des Relations Internationales) depuis 1992. - Chef de mission sport aux « II^e Jeux (Paris 1995) et aux III^e Jeux de la Francophonie (Madagascar 1997) » : Paris 1995 dans le cadre de la coopération multilatérale initiées par le CGRI (Commissariat Général des Relations Internationales).



BERNARD VANDELEENE

Résumer un parcours professionnel de plus de 40 ans en quelques lignes, un dernier défi à relever dans cette dernière ligne droite à la veille de l'éméritat.

Après des humanités latin-sciences à l'Institut Sainte-Marie de Bruxelles (une pépinière de futurs médecins des Cliniques universitaires Saint-Luc), ce sont les années d'études de médecine entre les sites de Leuven et de Louvain en Woluwe. Puis ce sera la spécialisation en médecine interne dans les services des professeurs Frans Lavenne, Egard Coche et André Lambert. Ensuite une année de formation complémentaire à l'Hôpital Cantonal universitaire de Genève dans le service du professeur Francis Waldvogel avec une orientation en diabétologie et en maladies infectieuses. Enfin, en 1979, entrée dans le cadre des Cliniques universitaires Saint-Luc dans le service d'Endocrinologie et Nutrition pour y finir à l'éméritat en 2020.

En diabétologie trois projets à épingler. Tout d'abord la création en équipe de l'unité d'enseignement pour patients diabétiques avec comme première retombée l'amélioration du pronostic de la grossesse chez la patiente diabétique. Ensuite la mise en place progressive de « trajets de soins » avec plusieurs services de l'institution permettant notamment la prise en charge de l'œil diabétique, du rein diabétique, du cœur diabétique et de l'esprit du patient diabétique. Enfin au décours de toutes ces années, ce seront la création et le développement de la prise en charge du pied diabétique grâce à l'implication d'une équipe pluridisciplinaire et inter métier.

Tous ces projets ont contribué à jeter un autre regard sur nos Cliniques et ont conduit à une implication institutionnelle dans le conseil médical et à la direction médicale et de manière concomitante une implication dans l'enseignement en diabétologie à l'Institut Paul Lambin et à l'Institut du Parnasse-ISEI et aussi dans les instances de la Haute Ecole Léonard de Vinci.

Durant toutes ces années, une attention particulière aux contacts et collaborations au sein du réseau hospitalier de l'UCLouvain et en particulier tout récemment aux Cliniques de l'Europe.

Evoquer ce parcours de tant d'années c'est avant tout transmettre un profond sentiment de gratitude envers toutes celles et tous ceux qui ont contribué aux soins de nos patients diabétiques et à la réalisation de ces projets.



ROBERT VERHELST

Diplômé en médecine générale en 1980, Robert Verhelst obtient son diplôme en chirurgie générale en 1986 avant de devenir chef de clinique adjoint en 1989 suite à sa formation en chirurgie cardiovasculaire et thoracique. Il est également lauréat de la Fondation Saint-Luc en 1992.

Il réalise des séjours au Methodist Hospital et au Texas Heart Institute à Houston, à la Cleveland Clinic au Texas ainsi qu'à la Ochsner Clinic à New Orleans en vue d'intégrer et de développer la chirurgie de l'aorte thoraco-abdominale.

Robert Verhelst se spécialise dans les développements suivants en chirurgie cardiaque et vasculaire:

- Revascularisation myocardique à l'aide de greffons artériels.
- Cure chirurgicale des anévrysmes thoraco-abdominaux sous circulation extracorporelle et neuromonitoring.
- Revascularisations distales dans l'ischémie critique des membres inférieurs.
- Neuromonitoring en chirurgie carotidienne.
- Utilisation d'homogreffes cryopréservées dans le traitement des infections prothétiques.

En 1995, il réalise les premières endoprothèses dans le traitement des anévrysmes en Belgique, avec l'équipe de chirurgie vasculaire de l'ULB et met en place les premières endoprothèses thoraco-abdominales fenestrées et branchées en 2005. En 2002, il collabore avec l'équipe de radiologie interventionnelle pour le développement du stenting carotidien.

Successivement, il devient chargé de cours clinique en 1999, chef de service associé en 2001, président de la Société Belge de Chirurgie Vasculaire en 2004 et membre de l'European society for vascular and endovascular surgery, de l'European Homograft bank, de la Commission de reconnaissance pour la chirurgie générale.



THIERRY ZINTZ

Diplômé licencié en éducation physique de la dernière promotion francophone au Sportkot de Leuven (1977), Thierry Zintz entame sa carrière comme professeur d'éducation physique dans l'enseignement secondaire et comme chargé de cours pratiques pour les régents en éducation physique à l'Institut du Parnasse. Parallèlement, il s'implique dans le monde des organisations sportives, comme pratiquant, entraîneur, responsable de club puis de fédérations et finalement administrateur puis vice-président du Comité Olympique et Interfédéral Belge.

Ayant progressivement pris des charges de cours théoriques, puis de chef du département régendat en éducation physique au sein de l'Institut du Parnasse – Deux Alice, il entreprend, en 2000, une thèse de doctorat en sciences de la motricité sur le management du changement organisationnel dans les fédérations sportives. Il défend sa thèse en 2004 et est recruté en 2005 au sein de l'Institut d'Education Physique et de Réadaptation de l'UCLouvain (IEPR), où il prend en charge la nouvelle finalité en management des organisations sportives du master en sciences de la motricité à orientation éducation physique. En 2008, il est élu président de l'IEPR. Il sera le premier doyen de la Faculté des sciences de la motricité (2010-2015).

Depuis septembre 2015, Thierry Zintz assume, en plus de l'enseignement et de la recherche au sein de la Chaire Olympique Henri de Baillet Latour et Jacques Rogge dont il est titulaire, différentes missions au sein de l'UCLouvain, dont la coordination de l'insertion socio-professionnelle des diplômé-es.

Il est par ailleurs membre de la Commission de l'Education Olympique du Comité International Olympique et de la Commission de l'Education de l'Agence Mondiale Antidopage et enseigne aux universités d'Ottawa et de Reims.



La Vague de Hokusai

Chantal Daumerie

En cette seconde vague du coronavirus, cette illustre estampe japonaise est plus que jamais d'actualité.

Regardez-la comme un enfant à qui on présente un merveilleux dessin.

Une vague tel un tsunami fatidique s'élève, s'impose à des êtres embarqués dans des sillons de vie contraignants, leur rappelant que la nature peut à sa guise œuvrer sans raison apparente, laissant au second plan l'essentiel, la spiritualité éternelle symbolisée par les neiges lointaines du Fuji.

C'est interpellant, et comme déjà signalé, c'est l'une des fonctions de l'art.

D'autant que l'artiste est un maître.

Katsushika Hokusai (1760-1849), surnommé « le fou du dessin », connu sous plus de 120 pseudonymes différents est non seulement un génie de l'art japonais mais un des pères fondateurs du modernisme. Son influence est visible dans l'impressionnisme et l'Art nouveau. Il a fasciné de grands peintres et artistes comme Claude Monet, Paul Gauguin, Vincent Van Gogh (la nuit étoilée), Berthe Morisot. La « Vague » a incité Gustave Courbet à étudier les formes des vagues dans plus de 60 tableaux.

Claude Debussy (1862-1918) en a reproduit le motif sur la couverture de sa partition « LA MER ».

On estime que Hokusai a réalisé, tout au long de sa vie, 30 000 œuvres qui appartiennent au mouvement ukiyo-e, « images d'un monde éphémère et flottant », illusion providentielle dans un monde mortel avec ses plaisirs hédoniques, parfois très érotiques (comme l'œuvre intitulée le rêve de la femme du pêcheur).

Hokusai a aussi peint une série de carnets à croquis qui sera l'une des principales inspirations de la bande dessinée japonaise actuelle, les manga.

C'est à la fin de sa vie que Hokusai a réalisé ses plus belles œuvres. « Sous la vague au large de Kanagawa », dessinée à l'âge de 70 ans, est devenu un must de l'art japonais.



La grande Vague de Kanagawa (1830/1831) plus connue sous le nom « La Vague » fait partie de la série des trente-six vues du Mont Fuji. La signature du Maître est, pour les experts, reprise dans l'encart situé en haut à gauche. Cette gravure sur bois de cerisier (choisi pour sa dureté), mesure 26 cm de hauteur et 38 cm de largeur. Cette estampe est une présentation paysage, disposée horizontalement.

Elle symbolise la force indescriptible de la nature et la faiblesse des êtres humains.

Au premier plan, on peut voir 2 [vagues](#) « bleues et blanches », l'une avec ses griffes d'écume, occupant la moitié de la composition, mesurant plus de 10 mètres et prête à engloutir sa proie et l'autre plus petite emportant avec elle trois barques remplies de pêcheurs. Ces bateaux étaient destinés à approvisionner la baie d'Edo (ancien Tokyo) en marchandises. Emportés dans le courant, ces pêcheurs se laissent chahuter mais aucun signe ne suggère qu'ils vont chavirer et se noyer.

À l'arrière-plan se trouve le [Mont Fuji](#), réduit par l'effet de perspective, et qui surgit d'un fond gris foncé, au-dessus duquel se dégage un ciel rose et jaune.

Pour les Japonais, le Mont Fuji, symbole du Japon moderne, est un endroit sacré, un lieu de retraite bouddhiste, de repos. Haut de 3776 mètres, point culminant du Japon, il apparaît minuscule et impuissant. Mais il est là.

Les 2 grandes masses qui occupent l'image peuvent faire penser, au symbole du ying et du yang. ☯

Complémentaires, ils représentent les 2 extrêmes d'un tout et coexistent ensemble. En effet, les forces de tout ce qui existe dans l'univers sont en mouvement constant et chacune des forces se transforme progressivement en l'autre.

L'opposition complémentaire du ying et du yang se traduit aussi au niveau des couleurs : le bleu de Prusse s'oppose au jaune rosé de l'arrière-plan, qui en est la couleur complémentaire. Le magnifique pigment bleu foncé appelé « *bleu de Prusse* » était à l'époque un nouveau matériau, importé d'Europe, meilleur marché que l'indigo naturel.

Le bleu de Prusse et l'indigo traditionnel ont été utilisés dans « la Grande vague » pour créer de subtils dégradés dans la composition.

Les estampes japonaises diffusées commercialement n'étaient pas réalisées par un artiste travaillant seul, mais par une équipe dont chaque membre occupait un rôle spécifique. Elles sont imprimées en quelques centaines d'exemplaires, à partir de planche de bois, gravées à partir du dessin de l'artiste. Plusieurs exemplaires sont conservés dans des collections du monde entier (MoMA de New-York, British Museum de Londres, collection Claude Monet à Giverny, musée Guimet etc...). La couleur de chaque exemplaire, qui se dégrade rapidement à la lumière, varie d'un exemplaire à l'autre.

Cette estampe a souvent été imitée, parodiée et transformée en logos abstraits et stylisés pour des entreprises et des marques.

Ce n'est pas pour rien que « LA VAGUE » fut mis en exergue lors du Tsunami au Japon en 2011 et que le Musée du Cinquantenaire à Bruxelles, qui possède un exemplaire, fait découvrir au grand public cette estampe les 28 et 29 décembre 2020 afin de finir malgré tout l'année 2020 en beauté.

Mais j'allais oublier.... Illusion angoissante du dessin qui évoque le destin pour qui manque l'espoir. L'espoir est là, au loin, serein.... regardez bien....



Communiqué de presse

Parution du livre « **Soins et spiritualités en temps de pandémie, l'épreuve de la Covid-19** » par le Réseau Santé, Soins et Spiritualités (RESSPIR) aux éditions Sauramps Médical.

Disponible en librairie dès le 28 janvier 2021.



Rassemblant 55 contributions provenant de 5 pays (Belgique, Suisse, France, Canada, Allemagne), ce livre consigne des entretiens, témoignages et récits poignants de soignants, patients et acteurs de première ligne dans la gestion de la crise sanitaire du printemps 2020, récoltés juste après la **première vague de la pandémie** et analysés par des chercheurs de différentes disciplines **sous l'angle du « spiritual care »** (ou dimension spirituelle dans les soins).

Dedicacé aux soignants et leur rendant hommage, il décrit les stades d'une véritable traversée qui se prolonge de vague en vague et met en lumière la dimension spirituelle au travers d'actes de résistance, de persévérance, de dépassement de soi mais également de transgressions (enlever un gant ou ôter le masque un instant

pour mieux prendre soin de l'autre) traduisant la tension entre contaminer et humaniser.

L'ouvrage permet non seulement de **faire mémoire** mais également de **nommer** tout ce que cette crise a révélé de réactions humaines et de fonctionnement des institutions sanitaires. Il ouvre une perspective nouvelle pour penser **le système de santé de demain** incluant la spiritualité dans une dynamique d'**humanisation des soins**.

Il comprend trois parties (sur 388 pages) :

1. **Prendre soin** (patients, soignants, masques, confinement, rites funéraires).
2. **Gérer la pandémie** (essentiel/non essentiel, épidémiologie, incertitude, politique, distance sociale et hygiénisme, violence).
3. **Penser le système de soins de demain** (renforts, transitions).

Pour faciliter la lecture, plus de la moitié des textes ont été lus par leurs auteurs et enregistrés au **format audio** avec un système de **QR codes** pour les écouter via Spotify.

[Cliquer ici pour commander le livre.](#)

**POUR TOUTE INFORMATION, INTERVIEW
OU POUR OBTENIR UN LIVRE POUR RECENSION, CONTACTER :**

Caroline Duchène
RESSPIR/RSCS/UCLouvain
Grand Place, 45 bte L3.01.02 – 1348 Louvain-la-Neuve
caroline.duchene@uclouvain.be ■ Tél : +32 (0) 491 99 56 58



feuillette



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs

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

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

- Cas cliniques

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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



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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

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

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

ARTICLE SUBMISSION

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

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

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

ARTICLES

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

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

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

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

It will include

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

REFERENCES

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

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

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

Example :

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

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

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

Saxenda®

liraglutide injection

Conditionnement	Prix public	Prix patient
5 stylos 6 mg/ml	€ 244.99	€ 244.99



Maintenant avec un programme de suivi personnalisé GRATUIT d'un an pour vos patients

Inscription des patients sur www.liva-start.com/fr



Vos patients atteints d'obésité ont la **volonté**. Vous pouvez leur donner les **moyens**.



LINDA, institutrice, âge 40 ans, IMC 36 - Portrait de patient illustratif

Saxenda® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 6 mg/ml de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) ADNr). Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable. Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 8,15. **Indications** : Saxenda est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Le traitement par Saxenda doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose initiale est de 0,6 mg une fois par jour. La dose doit être augmentée jusqu'à 3,0 mg une fois par jour, par paliers de 0,6 mg espacés d'au moins une semaine, pour améliorer la tolérance gastro-intestinale (voir tableau). Si l'augmentation à la dose supérieure n'est pas tolérée pendant deux semaines consécutives, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Une dose quotidienne supérieure à 3,0 mg n'est pas recommandée. **Schéma d'augmentation de la dose** :

	Dose	Semaines
Augmentation de la dose sur 4 semaines	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose d'entretien	3,0 mg	

Doses oubliées : Si une dose est oubliée dans les 12 heures qui suivent l'heure d'administration habituelle, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. S'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre la dose suivante prévue selon le schéma d'administration quotidienne. Une dose supplémentaire ou une dose plus importante ne doit pas être prise pour compenser la dose oubliée. Patients ayant un diabète de type 2 : Saxenda ne doit pas être utilisé en association à un autre agoniste des récepteurs du GLP-1. Au début du traitement par Saxenda, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémiques) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose d'insuline et des sécrétagogues de l'insuline. Populations particulières : **Sujets âgés** (≥ 65 ans) : 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 et l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Saxenda n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Saxenda chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Mode d'administration** : Saxenda doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Saxenda doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Il doit être injecté dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Saxenda à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée. **Contre-indications** : Hypersensibilité au liraglutide ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : La sécurité de Saxenda a été évaluée au cours de 5 essais en double aveugle, contrôlés versus placebo dans lesquels ont été inclus 5 813 patients obèses ou en surpoids présentant au moins une comorbidité liée au poids. Dans l'ensemble, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées lors du traitement par Saxenda étaient les réactions gastro-intestinales (67,9%). Liste des effets indésirables : Très fréquent : nausées, vomissements, diarrhées, constipation. Fréquent : hypoglycémie (basée sur les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes et non confirmée par une mesure de la glycémie - rapportée chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2 traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique), insomnie (principalement observée pendant les 3 premiers mois de traitement), vertiges, dysgueusie, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale haute, flatulences, éructation, distension abdominale, lithiase biliaire, réactions au site d'injection, asthénie, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. Peu fréquent : déshydratation, tachycardie, pancréatite, vidange gastrique retardée (issu d'essais cliniques contrôlés de phase 2, 3a et 3b), cholestyrite, urticaire, malaise. Rare : réaction anaphylactique, insuffisance rénale aiguë, insuffisance

rénale. Description de certaines réactions indésirables : **Hypoglycémie chez les patients ne présentant pas de diabète de type 2** : Lors des essais cliniques menés chez des patients obèses ou en surpoids sans diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, aucun événement hypoglycémique sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) n'a été rapporté. Des symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés par 1,6 % des patients traités par Saxenda et par 1,1 % des patients du groupe placebo ; néanmoins, ces événements n'ont pas été confirmés par une mesure de la glycémie. La majorité de ces événements était d'intensité légère. **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2** : Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par Saxenda en association à un régime alimentaire et de l'activité physique, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 0,7 % des patients traités par Saxenda et uniquement chez les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant. De plus, chez ces patients, une hypoglycémie symptomatique documentée a été rapportée par 43,6 % des patients traités par Saxenda et par 27,3 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients qui ne prenaient pas de traitement concomitant par sulfamide hypoglycémiant, 15,7 % des patients traités par Saxenda et 7,6 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés (définis par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/l et la présence de symptômes). **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2 traités par une insuline** : Lors d'un essai clinique mené chez des patients obèses ou en surpoids ayant un diabète de type 2 et traités par une insuline et liraglutide 3,0 mg/jour en association à un régime alimentaire, de l'activité physique et jusqu'à 2 antidiabétiques oraux, une hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers) a été rapportée par 1,5 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour. Dans cette étude, une hypoglycémie symptomatique documentée (définie par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/l et la présence de symptômes) a été rapportée par 47,2 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et par 51,8 % des patients recevant un placebo. Parmi les patients traités de façon concomitante par sulfamide hypoglycémiant, 60,9 % des patients traités par liraglutide 3,0 mg/jour et 60,0 % des patients recevant un placebo ont rapporté des événements hypoglycémiques symptomatiques documentés. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : La majorité des événements gastro-intestinaux était d'intensité légère à modérée, transitoire et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. Ces réactions survenaient généralement pendant les premières semaines de traitement et diminuaient au bout de quelques jours ou semaines de poursuite du traitement. Les patients ≥ 65 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda. Les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min) peuvent être davantage sujets aux effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par Saxenda. **Insuffisance rénale aiguë** : Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1. La majorité des événements rapportés est survenue chez des patients ayant présenté des nausées, des vomissements ou des diarrhées entraînant une déshydratation. **Réactions allergiques** : Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à des 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 engager le pronostic vital. Si une réaction anaphylactique est suspectée, le liraglutide doit être arrêté et le traitement ne doit pas être administré à nouveau. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez des patients traités par Saxenda. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. **Tachycardie** : Lors des essais cliniques, des cas de tachycardie ont été rapportés chez 0,6 % des patients traités par Saxenda et chez 0,1 % des patients recevant un placebo. La majorité des événements était d'intensité légère ou modérée. Ces événements étaient isolés et la majorité d'entre eux s'est résolue lors de la poursuite du traitement par Saxenda. **Population pédiatrique** : Saxenda n'est pas recommandé dans la population pédiatrique. Les troubles gastro-intestinaux sont les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans deux études d'escalade de dose réalisées jusqu'à présent. **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** : EU/1/15/992/003 (5 stylos). **Date de mise à jour du texte** : 12/2019.

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

Système national de déclaration des effets indésirables :

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

changing obesity™

BE20SX00006 - MAR 2020





Prix bleus Aurobindo

NOUVEAU

DUTASTERIDE/ TAMSULOSINE HCL AB

0,5 mg / 0,4 mg gélules

SOLIFENACINE AB

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés

PROSTATEX

0,5 mg capsules molles

RANOMAX[®]

400 microgrammes gélules
à libération prolongée

SILDENAFIL APOTEX[®]

50 mg comprimés pelliculés et 100 mg comprimés à croquer

TADALAFIL APOTEX

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

Prix bleus Apotex

APOTEX

innovating for
patient affordability

is now an Aurobindo Pharma Group Company