

MARS 2022

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



**Louvain
médical**

Acide bempédoïque et profil lipidique

Adénopathie en médecine générale

Immunothérapie et cancer urothélial

Diabète et médecine connectée

**Concours de médecine générale
socialement responsable**

NOUVEAU

RYBELSUS®

semaglutide tablets

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

La puissance d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour !¹

Remboursé dès le 1^{er} décembre 2021

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

Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Composition : Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de semaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). **Excipient à effet notoire :** Chaque comprimé, quel que soit le dosage du semaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications :** Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose initiale de semaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de semaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du semaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou SGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du semaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le semaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. **Quel est le dosage ?** Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. **Populations particulières :** **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le semaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le semaglutide. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du semaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de semaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au semaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémifiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (très fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Frequent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprendent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le semaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent :** Augmentation de la fréquence cardiaque, éruption, lithiase biliaire, perte de poids. **Rare :** Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. **Description de certains effets indésirables :** **Hypoglycémie :** Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le semaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du semaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémifiants. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du semaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le semaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le semaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du semaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec semaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le semaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par semaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le semaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-semaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-semaglutide ni d'anticorps anti-semaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque :** Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **Déclaration des effets indésirables suspects :** 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 de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM :** Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 11/2020.

Rybelsus® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, 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.etat.lu.

changing
diabetes®

GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist. 1. SPC Rybelsus® 11/2020, Novo Nordisk.
Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nnbelux@novonordisk.com

BE21RYB00038 - NOV 2021



Pour les patients diabétiques de type 2 adultes, dès la bithérapie avec la metformine¹

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

Sergy Nivens - stock.adobe.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

MARS 2022

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

Acide bempédoïque: nouvelle option thérapeutique pour améliorer le profil lipidique des patients à risque cardiovasculaire élevé

Olivier S. Descamps, Fabian Demeure, Ann Mertens, Ann Verhaegen,
Jean-Luc Balligand, Michel Langlois, Caroline Wallemacq, Johan De Sutter,
Nathalie Cals, Ernst Rietzschel

153

HÉMATOLOGIE

Bilan d'adénopathie en médecine générale: quand rassurer et quand référer?

Inès Dufour, Géraldine Verstraete, Juliette Raedemaeker, Fabio Andreozzi, Sarah Bailly,
Eric Van Den Neste, Cédric Hermans, Marie-Christiane Vekemans

162

ONCOLOGIE MÉDICALE

Le rôle de l'immunothérapie dans le cancer urothélial

Hélène Houssiau, Emmanuel Seront

168

MÉDECINE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Le diabète à l'ère de la médecine connectée

Philippe Coucke, Christophe Coucke

176

MÉDECINE GÉNÉRALE ET FORMATION

Un concours de médecine générale socialement responsable ?

Etude exploratoire d'acceptabilité par les étudiants et les évaluateurs

Ségolène de Rouffignac, Thérèse Leroy, Michel De Jonghe, Jean-François Deneff ...

180

ANESTHÉSIOLOGIE

Quel est l'intérêt de comprendre les propriétés du glycolyx endothélial dans la prise en charge de la COVID-19 ?

Alexandre Boulanger, Anne-Sophie Dincq, Benoit Rondelet, Maximilien Gourdin ...

189

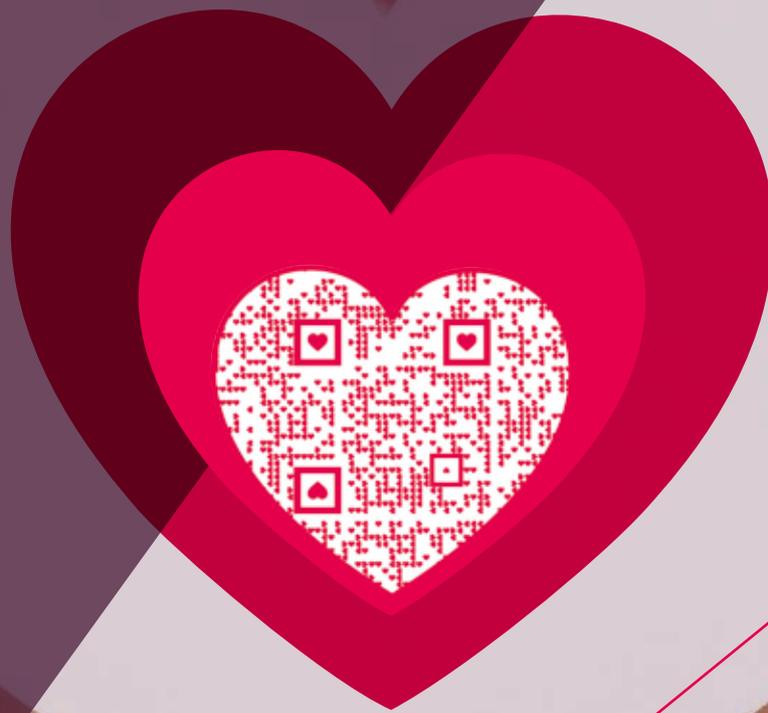
CAS CLINIQUE

Un effort sportif intense pas si anodin en pédiatrie

Emmy Hoornaert, Jean-Luc Hennecker, Simon Vandergugten, Nathalie Blavier,
Véronique Maes

195

One time on the
lips, is forever on the
hips... heart



SCAN ME
TO DISCOVER THE STUDY

Acide bempédoïque: nouvelle option thérapeutique pour améliorer le profil lipidique des patients à risque cardiovasculaire élevé

Olivier S. Descamps, Fabian Demeure, Ann Mertens, Ann Verhaegen, Jean-Luc Balligand, Michel Langlois, Caroline Wallemacq, Johan De Sutter, Nathalie Cals, Ernst Rietzschel

***On behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis/Belgian Lipid Club

Louvain Med 2022 mars; 141 : 153-161

Le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) est maintenant considéré sans équivoque comme facteur causal des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) et sa réduction contribue de manière significative à prévenir les risques de MCVA.

Bien que les statines, l'ézétimibe et les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) soient les principales options thérapeutiques jusqu'à présent disponibles, la tolérance, l'adhérence au traitement ou le remboursement de ceux-ci restent problématiques. De plus, malgré ces traitements, un grand nombre de patients à haut et très haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas les taux cibles recommandés de LDL-C. D'où l'importance de disposer de nouveaux traitements additionnels, seuls ou en combinaison.

L'acide bempédoïque, de par son mode d'action différent de celui des autres traitements hypolipémiants et son bon profil de sécurité, se présente comme le premier candidat d'une nouvelle classe thérapeutique intéressante dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Nous faisons ici une revue des données disponibles actuellement tant sur l'efficacité, le profil de sécurité et abordons sa potentielle place en pratique clinique, notamment chez les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire insuffisamment traités malgré l'ézétimibe et une statine à dose maximale tolérée ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

Bilan d'adénopathie en médecine générale: quand rassurer et quand référer?

Inès Dufour, Géraldine Verstraete, Juliette Raedemaeker, Fabio Andreozzi, Sarah Bailly, Eric Van Den Neste, Cédric Hermans, Marie-Christiane Vekemans

Louvain Med 2022 mars; 141 : 162-167

L'investigation d'une adénopathie nécessite une approche systématisée, afin de déterminer le caractère bénin ou malin de cette adénopathie. Il est primordial de pouvoir reconnaître les signes de gravité, qui vont nécessiter un bilan complémentaire et généralement une biopsie. L'objectif de cet article est d'aborder d'un point de vue pratique les étapes de la prise en charge d'une adénopathie en médecine générale, et de revoir les principaux diagnostics différentiels à évoquer.

Le rôle de l'immunothérapie dans le cancer urothélial

Hélène Houssiau, Emmanuel Seront

Louvain Med 2022 mars; 141 : 168-175

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICIs) ont significativement amélioré le pronostic des patients atteints d'un carcinome urothélial. Différents ICIs sont actuellement disponibles en Belgique, tels que le pembrolizumab, l'atézolizumab, le nivolumab et l'avélumab. Ces agents ont premièrement été évalués dans le stade métastatique, après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de platine. De nouvelles stratégies ont cependant été développées afin d'améliorer le devenir de ces patients; ceci inclut les associations de chimiothérapie plus immunothérapie, l'immunothérapie en monothérapie ou le concept de maintenance, c'est-à-dire l'instauration précoce d'un ICI après une chimiothérapie sans attendre la progression de la maladie.

Des études cliniques sont également en cours afin de définir la place de l'immunothérapie en péri-opératoire. Cette revue résume les avancées de l'immunothérapie dans le carcinome urothélial.

Le diabète à l'ère de la médecine connectée

Philippe Coucke , Christophe Coucke

Louvain Med 2022 mars; 141 : 176-179

La médecine connectée a littéralement explosé pendant le confinement. Pour des pathologies chroniques comme le diabète, c'est un moyen utile pour garder le contact, effectuer un suivi continu et obtenir des informations subjectives et objectives à distance. L'intelligence artificielle joue un rôle prépondérant dans un tel écosystème. Nous en abordons quatre dimensions : le screening automatique des altérations micro vasculaires, l'aide à la décision thérapeutique (le pancréas en boucle fermée), la stratification prédictive, et le support personnalisé.

Un concours de médecine générale socialement responsable ? Etude exploratoire d'acceptabilité par les étudiants et les évaluateurs

Ségolène de Rouffignac, Thérèse Leroy, Michel De Jonghe, Jean-François Denef

Louvain Med 2022 mars; 141 : 180-188

Contexte : En Belgique, l'accès à la formation spécialisée de médecine générale est limité par un concours. La réflexion personnelle des étudiants quant à leur rôle de médecin et à l'adéquation de celui-ci avec les besoins de la société n'est pas stimulée. Le département, conscient de sa responsabilité sociale en santé, a mené une réflexion et a, dans ce sens, développé une épreuve de concours basée non pas sur les savoirs mais sur la motivation, la capacité de réflexivité et de flexibilité, et la prise de conscience par le futur médecin généraliste de son rôle dans la société.

Objectif(s) : Evaluer l'acceptabilité de l'épreuve du concours créé au regard des objectifs de la responsabilité sociale.

Méthode : A la fin de l'épreuve, un questionnaire a été distribué aux étudiants et aux examinateurs sur base volontaire. Les réponses ont été analysées par une méthode qualitative inductive.

Résultats : 637 étudiants ont passé le concours. 215 étudiants (34%) ont rempli le questionnaire. 21 évaluateurs sur les 30 (70%) ont rempli le questionnaire. Aussi bien les examinateurs que les étudiants sont satisfaits du concours. L'absence de théorie pose la question de la qualité du concours et de sa crédibilité. L'épreuve engendre un déformatage qui révèle la capacité de flexibilité mentale de l'étudiant. Le concours devient ainsi un rite de passage permettant une transition de la vie estudiantine à la vie professionnelle.

Conclusion : Le concours de médecine générale, en plus de son rôle de sélection, devient un rite de passage dans le monde professionnel accompagné par la prise de conscience pour les futurs médecins généralistes de leur responsabilité sociétale en santé.

Quel est l'intérêt de comprendre les propriétés du glycocalyx endothélial dans la prise en charge de la COVID-19 ?

Alexandre Boulanger, Anne-Sophie Dincq, Benoit Rondelet, Maximilien Gourdin

Louvain Med 2022 mars; 141 : 189-194

La COVID-19 est une maladie infectieuse émergente virale causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2. Après presque deux années de pandémie, les cliniciens ont beaucoup progressé dans les connaissances des manifestations cliniques de la maladie, notamment en mettant en avant la place du glycocalyx endothélial. Ce dernier est une structure complexe micro-fibrillaire située au pôle apical de la cellule endothéliale, constituant la barrière histologique entre la cellule et la lumière vasculaire et se comportant comme un organe à part entière. L'étude physiopathologique de ce dernier a permis de mettre en évidence l'intérêt de celui-ci dans la compréhension de la COVID-19 et de ses complications. Cette revue a donc pour but d'appréhender cette maladie sous un angle différent et se propose de résumer les données pertinentes pour le clinicien que nous avons apprises depuis deux ans.

Un effort sportif intense pas si anodin en pédiatrie

Emmy Hoornaert, Jean-Luc Hennecker, Simon Vandergugten, Nathalie Blavier, Véronique Maes

Louvain Med 2022 mars; 141 : 195-199

La pyomyosite est une infection bactérienne musculaire aiguë survenant à la suite d'une bactériémie (souvent associée au *Staphylococcus aureus*). Son incidence est plus élevée dans les pays tropicaux, raison pour laquelle elle est parfois dénommée "pyomyosite tropicale". Notons que son incidence mondiale augmente et n'est plus restreinte à ces pays.

La symptomatologie de la pyomyosite de l'obturateur est souvent confondue avec celle d'autres pathologies notamment de l'arthrite septique. Le manque de connaissances actuel sur la pyomyosite mène souvent à un délai diagnostique et thérapeutique. L'IRM est le meilleur outil diagnostique. Le traitement se base sur le repos, une antibiothérapie et, selon évolution, un drainage percutané ou chirurgical dépendant du délai diagnostique et de l'extension de l'infection.

NAME: Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets*. Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets**. Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets***. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each film-coated tablet contains 24.3 mg sacubitril and 25.7 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)*. Each film-coated tablet contains 48.6 mg sacubitril and 51.4 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)***. Each film-coated tablet contains 97.2 mg sacubitril and 102.8 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)***. For the full list of excipients, see full SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet. Violet white ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with "NVR" on one side and "LZ" on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm*. Pale yellow ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with "NVR" on one side and "L1" on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm**. Light pink ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with "NVR" on one side and "L11" on the other side. Approximate tablet dimensions 15.1 mm x 6.0 mm***. **Therapeutic indications:** Entresto is indicated in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. **Posology and method of administration:** The recommended starting dose of Entresto is one tablet of 49 mg/51 mg twice daily, except in the situations described below. The dose should be doubled at 2-4 weeks to the target dose of one tablet of 97 mg/103 mg twice daily, as tolerated by the patient (see section 5.1 of the full SmPC). If patients experience tolerability issues (systolic blood pressure [SBP] \leq 95 mmHg, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.4 of the full SmPC)). In PARADIGM-HF study, Entresto was administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other angiotensin II receptor blocker (ARB) (see section 5.1 of the full SmPC). There is limited experience in patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, therefore a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily and slow dose titration (doubling every 3-4 weeks) are recommended in these patients (see "Titration" in section 5.1 of the full SmPC). Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level $>$ 5.4 mmol/l or with SBP $<$ 100 mmHg (see section 4.4 of the full SmPC). A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered for patients with SBP \geq 100 to 110 mmHg. Entresto should not be co-administered with an ACE inhibitor or an ARB. Due to the potential risk of angioedema when used concomitantly with an ACE inhibitor, it must not be started for at least 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy (see sections 4.3, 4.4 and 4.5 of the full SmPC). The valsartan contained within Entresto is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations (see section 5.2 of the full SmPC). If a dose is missed, the patient should take the next dose at the scheduled time. Splitting or crushing of the tablets is not recommended. **Special populations:** *Elderly population:* The dose should be in line with the renal function of the elderly patient. *Renal impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild (Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] 60-90 ml/min/1.73 m²) renal impairment. A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered in patients with moderate renal impairment (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²). As there is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (eGFR $<$ 30 ml/min/1.73 m²). Entresto should be used with caution and a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily is recommended. There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of Entresto is not recommended. *Hepatic impairment:* No dose adjustment is required when administering Entresto to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification). There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with AST/ALT values more than twice the upper limit of the normal range. Entresto should be used with caution in these patients and the recommended starting dose is 24 mg/26 mg twice daily. Entresto is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification). *Paediatric population:* The safety and efficacy of Entresto in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available. **Method of administration:** Oral use. Entresto may be administered with or without food. The tablets must be swallowed with a glass of water. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1 of the full SmPC. Concomitant use with ACE inhibitors. Entresto must not be administered until 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy. Known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy. Hereditary or idiopathic angioedema. Concomitant use with aliskiren-containing medicinal products in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR $<$ 60 ml/min/1.73 m²). Severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and cholestasis. Second and third trimesters of pregnancy. **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** The most commonly reported adverse reactions during treatment with sacubitril/valsartan were hypotension (17.6%), hyperkalaemia (11.6%) and renal impairment (10.1%) (see section 4.4 of the full SmPC). Angioedema was reported in patients treated with sacubitril/valsartan (0.5%) (see description of selected adverse reactions in the full SmPC). **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions are ranked by System organ class and then by frequency with the most frequent first, using the following convention: very common (\geq 1/10); common (\geq 1/100 to $<$ 1/10); uncommon (\geq 1/1,000 to $<$ 1/100); rare (\geq 1/10,000 to $<$ 1/1,000); very rare ($<$ 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are ranked in order of decreasing seriousness. **System organ class; Preferred term; Frequency category. Blood and lymphatic system disorders;** Anaemia: Common. **Immune system disorders;** Hypersensitivity: Uncommon. **Metabolism and nutrition disorders;** Hyperkalaemia*: Very common; Hypokalaemia: Common; Hypoglycaemia: Common. **Nervous system disorders;** Dizziness: Common; Headache: Common; Syncope: Common; Dizziness postural: Uncommon. **Ear and labyrinth disorders;** Vertigo: Common. **Vascular disorders;** Hypotension*: Very common; Orthostatic hypotension: Common. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders;** Cough: Common. **Gastrointestinal disorders;** Diarrhoea: Common; Nausea: Common; Gastritis: Common. **Skin and subcutaneous tissue disorders;** Pruritus: Uncommon; Rash: Uncommon; Angioedema*: Uncommon. **Renal and urinary disorders;** Renal impairment*: Very common; Renal failure (renal failure, acute renal failure) : Common. **General disorders and administration site conditions;** Fatigue: Common; Asthenia: Common. **Psychiatric disorders;** Hallucinations**: Rare; Sleep disorders: Rare; Paranoia: Very rare. *See description of selected adverse reactions. **Including auditory and visual hallucinations. **Description of selected adverse reactions:** see full SmPC. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland; EU/1/15/1058/001, EU/1/15/1058/008-010, EU/1/15/1058/017-018, EU/1/15/1058/002-004, EU/1/15/1058/011-013, EU/1/15/1058/019-020, EU/1/15/1058/005-007, EU/1/15/1058/014-016, EU/1/15/1058/021-022. **MODE OF DELIVERY:** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 02/09/2021

	Public Price	Patient co-pay*
ENTRESTO® 24mg/26mg (28 tablets)	€ 67,78	€ 12,10
ENTRESTO® 49mg/51mg (56 tablets)	€ 126,61	€ 12,10
NEW ENTRESTO® 49mg/51mg (168 tablets)	€ 360,62	€ 15,00
ENTRESTO® 97mg/103mg (56 tablets)	€ 126,21	€ 12,10
NEW ENTRESTO® 97mg/103mg (168 tablets)	€ 360,62	€ 15,00



ENTRESTO® FIRST LINE THERAPY¹

Receive the latest updates regarding the ESC guidelines on Heart Failure from renowned experts



Dr. Dupont
Cardiologist,
Heart Failure specialist,
East Limburg Hospital



Prof. Pouleur
Head of Clinic
Department of Cardiology,
Saint Luc Academic Hospital



Prof. Vachieri
Clinical Professor of
Cardiology and Director of the
Pulmonary Vascular Diseases
and Heart Failure Clinic at the
Erasme Academic Hospital

WATCHED BY MORE THAN 100 HCP'S²

It's YOUR turn to discover it now!



* Regular patient co-pay;
1. Heart Failure 2021 Congress – The treatment recommendations and their clinical implications, Prof. Marco Metra, 29th June 2021.
2. Sum of all clicks and views on LinkedIn, direct mails, RTE and previous advertisement 10/08/2021.

Acide bempédoïque: nouvelle option thérapeutique pour améliorer le profil lipidique des patients à risque cardiovasculaire élevé

Olivier S. Descamps¹, Fabian Demeure², Ann Mertens³, Ann Verhaegen⁴, Jean-Luc Balligand⁵, Michel Langlois⁶, Caroline Wallemacq⁷, Johan De Sutter⁸, Nathalie Cals⁹, Ernst Rietzschel¹⁰

***On behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis/Belgian Lipid Club

Bempedoic acid: a new therapeutic option to improve the lipid profile of patients at high cardiovascular risk

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is now unequivocally considered a causal factor in atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), and its reduction significantly contributes to preventing the risk of ASCVD. Statins, ezetimibe, and proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 (PCSK9) inhibitors are the main treatment options available to date, but these drugs' tolerability, adherence, and reimbursement remain problematic. Furthermore, despite these treatments, a large number of patients with high- and very high cardiovascular risk, are often unable to achieve the recommended LDL-C target levels. Hence, additional new treatments, whether given alone or in combination, are urgently required. Owing to its mode of action that differs from that of other lipid-lowering therapies, along with its good safety profile, bempedoic acid constitutes the first candidate of a new and interesting therapeutic class for managing hypercholesterolemia. We have herein reviewed the currently available data relating to this drug's efficacy and safety profile and similarly discussed its potential place in clinical practice, particularly in patients at high and very high cardiovascular risk who are insufficiently treated under ezetimibe along with a maximally tolerated statin or in those who display statin intolerance or contraindications.

KEY WORDS

Bempedoic acid, cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipid lowering therapies, combination therapies

Le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) est maintenant considéré sans équivoque comme facteur causal des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) et sa réduction contribue de manière significative à prévenir les risques de MCVA.

Bien que les statines, l'ézétimibe et les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) soient les principales options thérapeutiques jusqu'à présent disponibles, la tolérance, l'adhérence au traitement ou le remboursement de ceux-ci restent problématiques. De plus, malgré ces traitements, un grand nombre de patients à haut et très haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas les taux cibles recommandés de LDL-C. D'où l'importance de disposer de nouveaux traitements additionnels, seuls ou en combinaison.

L'acide bempédoïque, de par son mode d'action différent de celui des autres traitements hypolipémiants et son bon profil de sécurité, se présente comme le premier candidat d'une nouvelle classe thérapeutique intéressante dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Nous faisons ici une revue des données disponibles actuellement tant sur l'efficacité, le profil de sécurité et abordons sa potentielle place en pratique clinique, notamment chez les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire insuffisamment traités malgré l'ézétimibe et une statine à dose maximale tolérée ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

ABRÉVIATIONS :

ACL : adénosine triphosphate-citrate lyase; ACSVL1 : very long-chain acyl-coenzyme A synthetase-1; ATP : adénosine triphosphate; EAS : European Atherosclerosis Society; ESC : European Society of Cardiology; HF : hypercholestérolémie familiale; HMGR : 3-hydroxy-3-méthylglutarate-coenzyme A réductase; hsCRP : protéine C-réactive de haute sensibilité; iPCSK9 : inhibiteur de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol; NPC1L1, Niemann-Pick C1-like intracellular cholesterol transporter 1; MCVA : maladies cardiovasculaires athérosclérotiques; UE : Union Européenne.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de morbi-mortalité. Le lien de cause à effet entre le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA) est maintenant clairement établi.
- Toute diminution du taux plasmatique de LDL-C contribue à réduire le risque d'évènements cardiovasculaires avec une balance risque/bénéfice favorable.
- Pour ces raisons, les sociétés européennes de cardiologie (ESC) et d'athérosclérose (EAS) recommandent de réduire le LDL-C autant que possible (cible <70 mg/dL pour les patients à haut risque et <55 mg/dL pour les patients à très haut risque, et une réduction d'au moins 50% du taux de LDL-C par rapport à la valeur avant l'initiation du traitement) afin de prévenir les MCVA.
- Malgré la disponibilité de plusieurs traitements hypolipémiants, la tolérance, l'adhérence au traitement ou le remboursement de ceux-ci restent problématique ou ne permettent pas dans tous les cas d'atteindre les taux recommandés de LDL-C. Il existe donc un réel besoin de thérapies complémentaires.

What is already known about the topic?

- Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality. The causal link between low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is now clearly established.
- Any reduction in plasma LDL-C levels contributes to a reduction in the risk of cardiovascular events with a favorable risk/benefit balance.
- For these reasons, the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) recommend reducing LDL-C as much as possible (target <70 mg/dL for high-risk patients and <55 mg/dL for very high-risk patients, and a reduction of at least 50% of the LDL-C level from the value before initiation of treatment) in order to prevent CVAD.
- Despite the availability of several lipid-lowering therapies, tolerance, adherence or reimbursement of these therapies remain problematic or do not allow the recommended LDL-C levels to be reached in all cases. There is therefore a real need for complementary therapies.

Que nous apporte cet article ?

- L'acide bempédoïque est la première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique qui, de par sa pharmacocinétique et son mode d'action original, offre une alternative en cas d'intolérance et/ou un complément aux thérapies actuelles.
- Son efficacité, seul ou en association avec les statines et/ou l'ézétimibe permet d'atteindre des réductions de 18 à 38 % de LDL-C, pour les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire n'atteignant pas les taux cibles recommandés de LDL-C.
- Son profil de tolérance et de sécurité, notamment au niveau musculaire, pourrait constituer une solution chez les patients à risque cardiovasculaire (très) élevé, qui ne peuvent tolérer des doses suffisantes de statine.
- Il est actuellement remboursé en Belgique soit en association avec une statine (avec ou sans ézétimibe), chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, soit en monothérapie ou en association avec d'autres hypolipémiants en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

What does this article bring up for us?

- Bempedoic acid is the first molecule of a new therapeutic class which, due to its original pharmacokinetics and mode of action, offers an alternative and/or a complement to current therapies.
- Its efficacy, alone or in combination with statins and/or ezetimibe, makes it possible to achieve reductions of 18 to 38% in LDL-C, for patients at high and very high cardiovascular risk who do not reach the recommended target levels of LDL-C.
- Its safety and tolerability profile, particularly in the muscle area, could be a solution for (very) high cardiovascular risk patients who cannot tolerate sufficient statin doses.
- It is currently reimbursed in Belgium either in combination with a statin (with or without ezetimibe), in patients for whom a more pronounced reduction in LDL-cholesterol is targeted, or as monotherapy or in combination with other lipid-lowering agents in cases of intolerance or contraindications to statins.

INTRODUCTION

LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES : MORBI-MORTALITÉ ÉLEVÉE

Avec près de 4 millions de décès annuellement, les maladies cardiovasculaires sont une des causes principales de mortalité en Europe, comptant pour 45% des décès totaux à l'échelle du continent et 37% pour les pays de l'Union Européenne (UE) (1). Outre la mortalité élevée associée à ces maladies, elles représentent également une cause majeure de morbidité (2).

Parmi les facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVA), le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (*low-density lipoprotein cholesterol*; LDL-C) présente un intérêt particulier tant pour sa forte association avec les MCVA

que pour mettre en lumière de potentielles cibles thérapeutiques (3). En effet, le risque de MCVA augmente de façon linéaire avec la concentration plasmatique en LDL-C (4). À l'inverse, chaque diminution de l'ordre de 1 mmol/L (soit 40 mg/dL) est corrélée avec une réduction additionnelle du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs, d'autant plus importante que les traitements hypolipémiants sont maintenus dans le temps (5). En effet, la réduction du risque relatif est de 10% à l'issue de la première année de traitement, d'environ 22% après deux ans de traitement, et d'environ 26% après trois années de traitement (5). Enfin, la diminution des taux de LDL-C se révèle ne présenter aucun impact néfaste pour la santé (5).

REPRENDRE LE CONTRÔLE DES LDL-C : MONOTHÉRAPIES ET THÉRAPIES COMBINÉES

Les recommandations de la société européenne de cardiologie (*European Society of Cardiology*; ESC) et de la société européenne d'athérosclérose (*European Atherosclerosis Society*; EAS), mises à jour en 2019, proposent une thérapie intensive visant à réduire les taux de LDL-C autant que possible, en particulier pour les patients à haut ou très haut risque de MCVA (6). Chez ces patients, l'objectif est de ramener les taux de LDL-C sous la barre des 70 mg/dL pour les patients à haut risque et 55 mg/dL pour les patients à très haut risque, avec, de surcroît, une réduction d'au moins 50% des taux de LDL-C par rapport à ceux observés avant l'initiation du traitement (6).

Les statines représentent le traitement de première ligne, avec la possibilité d'un traitement complémentaire avec l'ézétimibe et avec des inhibiteurs de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), si les statines ne suffisent pas pour atteindre les concentrations cibles de LDL-C (7). En Belgique, le remboursement des inhibiteurs du PCSK9 est cependant limité aux patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (HF) (cfr CBIP/BCFI).

Dans l'étude DAVINCI, étude européenne observationnelle sur le traitement hypolipémiant en prévention primaire et secondaire, a montré que seul 63% des patients à haut risque et 39% des patients à très haut risque atteignent les précédentes cibles (2016) et respectivement 25% et 18% les nouvelles cibles (2019) (8). Les facteurs principaux à l'origine de l'échec de traitements hypolipémiants sont (i) la présence de taux élevés/très élevés de LDL-C au début du traitement, (ii) l'efficacité insuffisante des traitements prescrits, (iii) les effets secondaires, notamment au niveau musculaire pour les statines (myalgies, faiblesse musculaire), et l'impact qui en résulte en termes d'adhérence aux traitements prescrits (9).

Les difficultés rencontrées pour atteindre les taux recommandés de LDL-C (et par conséquent la réduction des événements cardiovasculaires) soulignent la nécessité de combiner plusieurs approches thérapeutiques ainsi que celle de développer de nouvelles pistes de traitement, en particulier chez les patients à haut et à très haut risque de MCVA.

ACIDE BEMPÉDOÏQUE : UNE NOUVELLE ARME DANS L'ARSENAL DES ANTI-LDL-C

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate (ATP)-citrate lyase (ACL) dont l'utilisation a été approuvée aux Etats-Unis et dans l'UE.

Il existe deux préparations contenant de l'acide bempédoïque, une première consistant en une dose de 180 mg administrée quotidiennement (Nilemdo, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Pfaffenhofen, Allemagne) et une seconde combinant 180 mg d'acide bempédoïque avec 10 mg d'ézétimibe (Nustendi, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Pfaffenhofen, Germany) (10).

UN MODE D'ACTION DIFFÉRENT DE CELUI DES AUTRES HYPOLIPÉMIANTS

L'acide bempédoïque est administré sous forme de prodrogue qui sera convertie en sa forme active, le bempédoyl-coenzyme A, par l'enzyme ACSVL1 (*very long-chain acyl-CoA synthetase-1*). À travers l'inhibition de l'ACL et donc de la synthèse de l'acétyl-CoA, une des plaques tournantes du métabolisme lipidique, la forme active de l'acide bempédoïque permet de réduire la synthèse du cholestérol au sein du foie et, via la régulation positive du récepteur aux LDL (LDLR), d'augmenter la clairance des LDL circulants (11). Cette activité diffère de celle des autres traitements hypolipémiants qui ciblent soit d'autres enzymes du métabolisme lipidique (inhibition de l'HMGCR ou 3-hydroxy-3-méthylglutarate-CoA réductase par les statines), soit l'absorption des stérols au niveau intestinal (inhibition du transporteur NPC1L1 ou Niemann-Pick C1-like intracellular cholesterol transporter 1 par l'ézétimibe), soit le recyclage des LDLR au niveau des membranes cellulaires (inhibition de la dégradation du LDLR par les inhibiteurs de PCSK9) (11). Le mode d'action de l'acide bempédoïque et des principaux traitements hypolipémiants sont illustrés sur la figure 1.

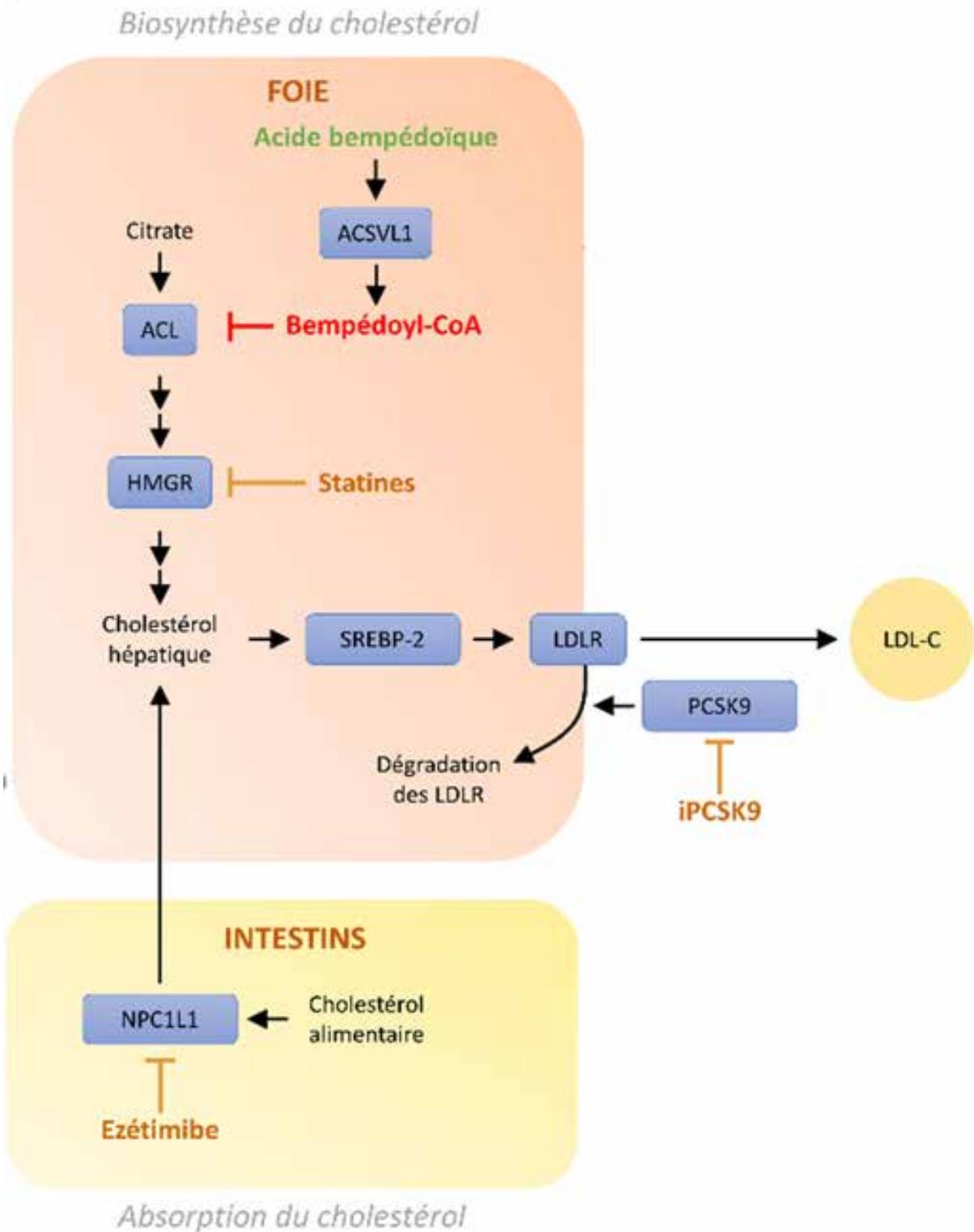
L'ACSVL1 étant principalement exprimée dans le foie et les reins et, le bempédoyl-CoA ne se retrouvant pas dans le sang, l'activité pharmacologique de l'acide bempédoïque est exclusivement restreinte au niveau hépatique (10). Contrairement aux statines, dont l'activité pharmacologique au niveau musculaire est à l'origine d'effets secondaires indésirables, l'acide bempédoïque ne présente donc que peu voire aucun risque d'affections musculaires et peut donc être co-administré avec des statines sans risquer d'engendrer ou d'accentuer des effets défavorables au niveau musculaire (10,12).

Par son mode d'action différent de celui des autres traitements hypolipémiants mais aussi de son activité centrée au niveau du foie, l'acide bempédoïque apparaît donc comme un candidat potentiel pour potentialiser les traitements par les statines et/ou l'ézétimibe.

DES DONNÉES CLINIQUES PROMETTEUSES SUR LES CONCENTRATIONS LIPIDIQUES ET SUR LA SÉCURITÉ

L'acide bempédoïque a fait l'objet de plusieurs études cliniques de phase 3 (randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo). Les études CLEAR Harmony (NCT02666664) et CLEAR Wisdom (NCT02991118) évaluent le profil de sécurité et l'efficacité de l'acide bempédoïque chez des patients atteints de MCVA ou d'HF (ayant donc un risque cardiovasculaire élevé et très élevé) et recevant une dose maximale de statines (13,14). Les études CLEAR Serenity (NCT02988115) et CLEAR Tranquility (NCT03001076) se focalisent sur l'utilisation de l'acide bempédoïque en monothérapie ou en combinaison avec l'ézétimibe chez des patients ayant une histoire d'intolérance aux statines (15,16). Les caractéristiques et les résultats d'efficacité des quatre études CLEAR sont présentés sur la figure 2.

FIGURE 1.



Mécanisme d'action de l'acide bempédoïque et des autres traitements hypolipémiants (statines, ézétimibe, iPCSK9). ACL, adénosine triphosphate-citrate lyase; ACSVL1, very long-chain acyl-coenzyme A synthetase-1; HMGR, 3-hydroxy-3-méthylglutarate-CoA réductase; iPCSK9, inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; LDL-C, cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité; LDLR, récepteur des LDL; MCVA, maladies cardiovasculaires athérosclérotiques; NPC1L1, Niemann-Pick C1-like intracellular cholesterol transporter 1; PCSK9, proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; SREBP-2, Sterol-regulatory element-binding protein.

FIGURE 2.

	CLEAR Harmony	CLEAR Wisdom	CLEAR Serenity	CLEAR Tranquility	CLEAR FDC
	<i>NCT02666664</i>	<i>NCT02991118</i>	<i>NCT02988115</i>	<i>NCT03001076</i>	
Nombre de participants	2 230	779	345	269	301
LDL-C basaux moyens, mg/dL (SD)	103.2 (29.4)	120.4 (37.9)	157.6 (39.9)	127.6 (29.8)	149.8
Age moyen, années	66.1	64.3	65.2	63.8	64.3
Sexe, % de femmes	27.0%	36.3%	56.2%	61.3%	50.5
Facteurs de risque présents					
- MCVA	97.6%	94.5%	38.8%	pas rapporté	} 62.5%
- HF	3.5%	5.5%	2.0%	pas rapporté	
- Diabète	28.6%	30.3%	23.4-26.9%	19.3%	
- Hypertension	78.9-80.1%	83.9-87.2%	67.5-67.6%	58.0-61.3%	
Thérapies hypolipémiantes					
- statine à intensité modérée	43.5%	31.8-31.9%	/	/	pas rapporté
- statine à intensité forte	49.9%	52.5-53.3%	/	/	34.6%
Thérapies testées	Acide bempédoïque vs placebo (concomitant aux statines)	Acide bempédoïque vs placebo (concomitant aux statines)	Acide bempédoïque vs placebo (intolérant aux statines)	Acide bempédoïque vs placebo (concomitant à l'ézétimibe et intolérant aux statines)	Combinaison fixe d'acide bempédoïque + ézétimibe vs acide bempédoïque vs ézétimibe vs placebo (concomitant aux statines)

Caractéristiques des études cliniques de phase 3 CLEAR et effet de l'acide bempédoïque sur les taux de LDL-C après 12 semaines de traitement. HF, hypercholestérolémie familiale ; LDL-C, cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité; MCVA, maladies cardiovasculaires athérosclérotiques; SD, déviation standard. Les résultats sont présentés avec les moyennes de la population totale (ou les valeurs moyennes de chaque groupe de traitement si les moyennes de l'ensemble ne sont pas disponibles).

En plus de ces études, une autre étude de phase 3 (NCT03337308) évalue le profil de sécurité et l'efficacité d'une combinaison de dose fixe d'acide bempédoïque et d'ézétimibe chez des patients recevant une dose maximale de statines et présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires ou atteints d'HF (17). Finalement, une étude clinique de phase 2 (NCT03051100) examine également l'impact sur le taux de LDL-C d'une triple thérapie par l'acide bempédoïque, l'ézétimibe et une statine (atorvastatine) (18).

Efficacité

Les taux de LDL-C avant l'instauration des traitements variaient de 103.2 à 157.6 mg/dL pour les quatre études CLEAR (13-16).

Comparé au groupe placebo, on observait chez les patients recevant l'acide bempédoïque, une diminution statistiquement significative des taux de LDL-C après 12 semaines de -18.1% (CLEAR Harmony) et -17.4% (CLEAR Wisdom) chez des patients recevant une dose maximale de statines (13,14) ainsi qu'une diminution statistiquement

significative des taux de LDL-C de - 21.4% (CLEAR Serenity) et de -28.5% (CLEAR Tranquility) chez des patients ayant une histoire d'intolérance aux statines (Figure 3). Dans l'étude CLEAR Tranquility, ces diminutions persistaient lors des visites de suivi à 24 et 52 semaines (13-16). Des réductions comparables ont également été observées pour d'autres paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol non-associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL) [soit le cholestérol athérogène calculé par la soustraction des HDL-C au cholestérol total] et apolipoprotéine B) ainsi que pour des marqueurs d'affections cardiovasculaires comme la protéine C-réactive de haute sensibilité (hsCRP) (13-16).

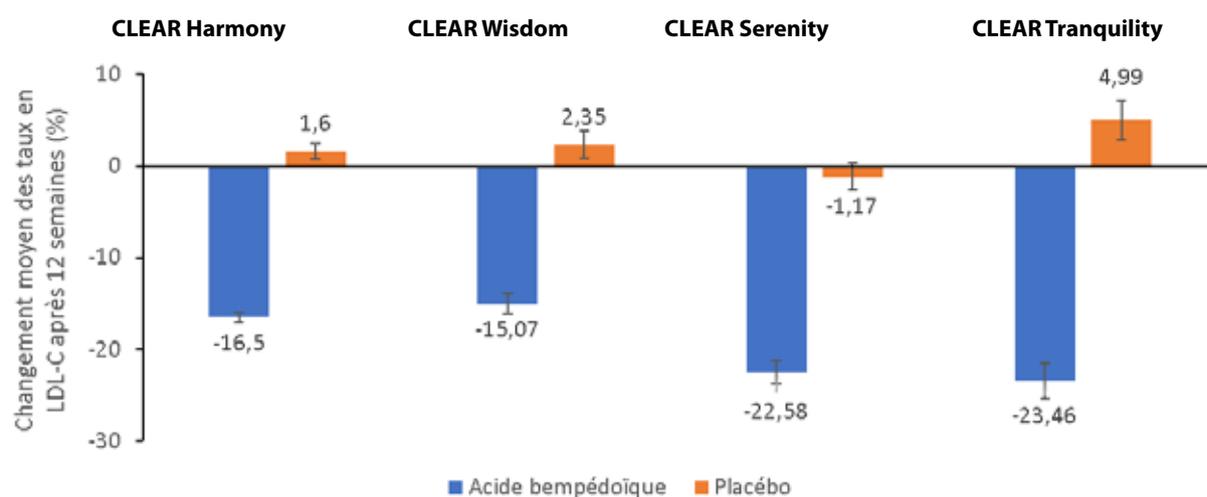
La combinaison de dose fixe de l'acide bempédoïque avec l'ézétimibe a également montré des résultats prometteurs avec une diminution conséquente des LDL-C après 12 semaines de traitement : -38.0% avec l'acide bempédoïque + ézétimibe, -25.0% avec l'ézétimibe seul, et -19.0% avec l'acide bempédoïque seul comparés au placebo (17). Les taux d'hsCRP étaient également plus bas chez les patients recevant un traitement d'acide bempédoïque seul (-31.9%) ou combiné qu'avec l'ézétimibe (-35.1%) comparé à l'ézétimibe seul (-8.2%) et au placebo (+21.6%) (17).

Similairement, la triple thérapie avec l'acide bempédoïque, l'ézétimibe et l'atorvastatine 20 mg a permis de diminuer significativement les taux de LDL-C moyen de 60% après 6 semaines de traitement comparé au placebo, avec 90% des patients atteignant des taux de LDL-C de <70 mg/dL et 95% des patients ayant des taux de LDL-C réduits de ≥50% comparé aux taux avant traitement (18). Les taux de cholestérol total, de cholestérol non-HDL, d'apolipoprotéine B et d'hsCRP étaient également significativement réduits chez les patients traités avec ces

trois hypolipémiants, comparés aux patients ayant reçu le placebo (18).

Le bilan des données recueillies au cours de ces études cliniques souligne le potentiel de l'acide bempédoïque comme option thérapeutique alternative en cas d'intolérance (monothérapie) ou complémentaire (thérapie combinée) aux statines et à l'ézétimibe pour réduire les risques de MCVA associées à des concentrations plasmatiques en LDL-C.

FIGURE 3. Effet de l'acide bempédoïque sur les taux de LDL-C après 12 semaines de traitement dans les études cliniques CLEAR de phase 3



Profil de sécurité

Les analyses du profil de sécurité indiquent que l'acide bempédoïque est généralement bien toléré par les patients. Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des quatre études cliniques de phase 3 (CLEAR) étaient la nasopharyngite, les infections urinaires et l'arthralgie (19), mais leur incidence n'était pas plus importante chez les patients traités à l'acide bempédoïque que dans le groupe placebo. Ce profil de sécurité rassurant était similaire chez les patients traités avec l'acide bempédoïque en monothérapie ou en combinaison avec des statines ou l'ézétimibe (19). L'étude clinique évaluant la combinaison fixe d'acide bempédoïque et de l'ézétimibe n'a pas soulevé de problèmes de sécurité (profil de sécurité comparable avec l'acide bempédoïque seul, l'ézétimibe seul ou le placebo malgré un nombre plus important d'effets indésirables rapportés chez les patients recevant un traitement à l'acide bempédoïque ou acide bempédoïque + ézétimibe) (17). Idem avec la triple thérapie acide bempédoïque-ézétimibe-atorvastatine qui avait la même intensité et fréquence d'effets indésirables que dans le groupe placebo (18).

Certains effets secondaires rares des traitements à l'acide bempédoïque font l'objet de recommandations particulières (10). Une augmentation de l'incidence de taux sanguins élevés d'acide urique et de créatinine a été observée chez les personnes recevant des traitements à l'acide bempédoïque (19). Cette augmentation est

probablement le résultat d'un phénomène de compétition entre l'acide urique et un des métabolites de l'acide bempédoïque pour un transporteur rénal (OAT2, *organic anion transporter 2*) (10). Les symptômes d'hyperuricémie doivent être surveillés et les taux d'acide urique mesurés en routine chez les patients traités, particulièrement ceux ayant des taux élevés d'acide urique ou un antécédent de goutte. En cas de symptôme ou d'élévation importante de l'acide urique, un traitement hypo-uricémiant sera considéré (10). Comme mentionné précédemment, l'acide bempédoïque étant presque exclusivement métabolisé et actif au niveau du foie, son utilisation ne présente pas d'effets secondaires notoires au niveau musculaire, contrairement aux statines (10, 12). Sur base des études mentionnées, son utilisation en combinaison avec les statines n'est donc pas associé à un risque accru de myalgies, de faiblesse musculaire ou d'autres affections musculaires (10, 12).

Une observation intéressante dans les études CLEAR était que contrairement aux statines, l'acide bempédoïque n'entraînait pas l'apparition de nouveaux cas de diabète ou l'aggravation de diabète préexistant. Certaines données suggéraient même une amélioration des paramètres glucidiques (glycémie, hémoglobine glyquée). (Ces avantages potentiels doivent être évalués prospectivement dans le cadre d'un essai clinique conçu de manière adéquate, non disponible pour l'instant (off-label))

Ni l'acide bempédoïque ni aucun de ses métabolites ne sont métabolisés ou interagissent avec les enzymes du

cytochrome P450, y compris le CYP3A4 et le CYP2C9. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse n'est attendue avec les médicaments métabolisés par cette voie.

Une interaction médicamenteuse importante est celle associée aux statines à certaines doses, notamment avec la simvastatine et, dans une moindre mesure, avec la pravastatine 80 mg (dose qui ne se prescrit pas en Belgique), l'atorvastatine 80 mg et la rosuvastatine 40 mg (10), avec un doublement du taux circulant de simvastatine et une augmentation de moins de 50 % pour les autres. Chez les patients co-traités à l'acide bempédoïque, il est recommandé de limiter le dosage à 40 mg de simvastatine en cas de thérapie combinée. Les augmentations observées pour l'atorvastatine et la rosuvastatine ne requièrent elles généralement pas d'ajustement des dosages (10), même si la prudence s'impose en cas de poly-médication.

Dans l'ensemble, tant la monothérapie à l'acide bempédoïque que les traitements combinés d'acide bempédoïque et de statines ou d'ézétimibe présentent des profils de sécurité acceptables avec peu d'effets indésirables problématiques.

LES ÉTUDES DE RANDOMISATION MENDÉLIENNES : UN ARGUMENT DE PLUS EN FAVEUR DE L'ACIDE BEMPÉDOÏQUE

Pour établir des relations de cause-à-effet liant un facteur biologique à une pathologie, les études de randomisation mendéliennes qui analysent comment les variations génétiques associées spécifiquement à ce trait biologique (le cholestérol, par exemple) sont associées à la maladie (les MCVA, par exemple), sont devenus un des nouveaux outils très appréciables dans le domaine de l'évidence based-medicine.

Ainsi, des études de randomisation mendéliennes ont précédemment mis en lumière la connexion entre des variations génétiques de certaines protéines du métabolisme du cholestérol (LDLR, PCSK9, NPC1L1, ou encore HMGR), donnant lieu à une réduction des LDL-C depuis la naissance, et l'incidence moindre des maladies cardiovasculaires au cours de la vie. Ces données permettent également de faire des extrapolations quant à l'intérêt de cibles thérapeutiques existantes ou nouvelles (20). Les corrélations entre variants génétiques affectant l'ACL (cible thérapeutique de l'acide bempédoïque) et l'HMGR (cible thérapeutique des statines) associés à des variations des taux de LDL-C et d'événements cardiovasculaires ont été étudiées sur une population de 654 783 participants, dont 105 429 participants ayant présenté des événements cardiovasculaires majeurs (20). Ference *et al.* rapportent ainsi qu'une diminution de 10 mg/dL des taux de LDL-C associés à des variants de ces 2 gènes corrélait de manière tout à fait comparable avec une diminution du risque d'événements cardiovasculaires, soit

-18% pour les variants de l'ACL et -16% pour les variants de l'HMGR (20). Ces données sont donc un premier signal positif suggérant que l'inhibition de l'ACL, notamment par l'acide bempédoïque, pourrait réduire le risque d'événements cardiovasculaires au même titre que les autres médicaments hypolipémiants, tels que les statines, l'ézétimibe et les iPCSK9.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les résultats des essais cliniques étudiant l'acide bempédoïque sont très prometteurs, tant du point de vue du profil de sécurité et de l'efficacité du traitement sur la baisse du LDL-C. L'acide bempédoïque ne semble pas induire certains des effets indésirables parfois observés avec les statines (au niveau musculaire et du métabolisme glycémique), comme suggéré par les études cliniques de phase 3. Une certaine prudence est toutefois nécessaire chez les patients présentant une augmentation de l'acide urique et ayant des antécédents de goutte. L'efficacité de l'acide bempédoïque en tant que traitement hypolipémiant, mise en évidence par les études cliniques, est également supportée par les études de randomisation mendéliennes qui montrent que des variations génétiques imitant l'inhibition de l'ACL comme induit par l'acide bempédoïque réduisent considérablement les risques de MCVA. Ceci devra être confirmé par l'étude CLEAR Outcomes (NCT02993406), actuellement en cours et dont les résultats sont attendus pour 2023. Cette étude a pour but d'évaluer le bénéfice clinique sur la survenue d'événements cardiovasculaires de l'acide bempédoïque en comparant ce traitement à un placebo dans une population de plus de 14 000 patients à risque élevé de MCVA et ayant des antécédents d'intolérance ou d'effets secondaires associés aux statines (21).

De par son mode d'action différant de celui des autres drogues hypolipémiantes et son bon profil de sécurité, l'acide bempédoïque se présente comme une nouvelle arme potentielle dans l'arsenal anti-LDL-C. En effet, ce traitement pourrait permettre, en thérapie combinée avec les statines et l'ézétimibe ou en cas d'intolérance complète ou partielle à ces traitements, de traiter plus efficacement les patients à risques de MCVA et d'ainsi atteindre les taux recommandés de LDL-C (tableau 1).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Marc Pirson et Ana de la Grandière (plateforme Modis) pour l'assistance éditoriale. Avec le support de Daiichi Sankyo.

TABLEAU 1. Indications et conditions de remboursement de l'acide bempédoïque en Belgique

Chez les patients à risque cardiovasculaire élevé* et très élevé** (remboursement catégorie Bf)

- en association avec l'ezetimibe et une statine à la dose maximale tolérée, chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, respectivement à moins de 70 mg/dL (risque élevé) ou 55 mg/dL (risque très élevé).
- en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (DLCN*** > 8 points) (remboursement catégorie Af)

- en association avec l'ezetimibe et une statine à la dose maximale tolérée, chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, respectivement à moins de 55 mg/dL (si antécédent d'atteinte artérielle ou présence d'au moins un autre facteur majeur : ≥65 ans, diabète, hypertension artérielle, tabagisme et/ou obésité) et 70 mg/dL (dans les autres cas).
- en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

* Cholestérol > 310 mg/dL, LDL > 190 mg/dL, diabète non compliqué mais associé à un autre facteur majeur de risque cardiovasculaire (> ou = 65 ans, hypertension, tabagisme et/ou obésité) ou d'une durée de plus de 10 ans, insuffisance rénale chronique modérée (FG = 30-59 ml/min/1,73m³), SCORE belge de mortalité cardiovasculaire à 10 ans ≥ 5 % et < 10%

** antécédent d'atteinte artérielle (coronaire, cérébrale ou périphérique), diabète compliqué d'une atteinte d'un organe-cible ou associé à au moins 3 facteurs de risque (> ou = 65 ans, hypertension artérielle, tabagisme ou obésité) ou déclaration précoce d'un diabète de type 1 depuis au moins 20 ans, insuffisance rénale chronique sévère (FG < 30 ml/min/1,73 m²) ou SCORE belge de mortalité cardiovasculaire à 10 ans ≥ 10%

*** Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH (voir Descamps OS et al. *Louvain Med* 2011;140: 451-459).

RÉFÉRENCES

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508-79.
2. Djärv T, Wikman A, Lagergren P. Number and burden of cardiovascular diseases in relation to health-related quality of life in a cross-sectional population-based cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e001554.
3. Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-1681
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
7. Descamps OS, De Sutter J, Mertens A, Wallemacq C, Langlois M, Verhaegen A, et al. Que retenir des recommandations de la société européenne de cardiologie et de la société européenne d'athérosclérose (2019) sur le traitement des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires ? *Louvain Med*. 2020;139:396-404.
8. Ray KK, Molemans B, Schoonen M, Giovos P, Bray S, Kiru, G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DAVINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279-1289.
9. Wong ND, Young D, Zhao Y, Nguyen H, Caballes J, Khan I, et al. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *J Clin Lipidol*. 2016;10:1109-18.
10. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saaseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021.
11. Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends Mol Med*. 2017;23:1047-63.
12. Bouitbir J, Sanvee GM, Panajatovic MV, Singh F, Krähenbühl S. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res*. 2020;154:104201.
13. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1780-8.
14. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-32.
15. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203.
16. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662.

17. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, *et al.* Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:593-603.
18. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis.* 2021;320:122-8.
19. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, *et al.* Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1124-35.
20. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, *et al.* Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:1033-42.
21. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, *et al.* Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J.* 2021;235:104-12.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont reçu des honoraires de conférences, de consultations ou des fonds dans le cadre de réalisation d'études cliniques de Actelion (F.D., J.D.S.), Amgen (O.S.D., A.V., E.R.R., A.M., C.W.), Astra Zeneca (O.S.D., A.V., A.M., F.D.), Boehringer Ingelheim (E.R.R., A.M.), Danone (O.S.D.), Daiichi Sankyo (J.L.B., F.D.), Johnson & Johnson (A.M.), Merck Sharp & Dome (O.S.D., A.V., E.R.R., A.M., J.D.S., C.W.), Mylan (O.S.D.), Novartis (E.R.R., A.M., F.D.), Novo-Nordisk (E.R.R., A.M.), Eli Lilly (A.M.), Sanofi-Aventis/Regeneron (O.S.D., A.V., F.D., E.R.R., J.D.S., A.M., G.D.B., C.W.), Servier (F.D.), Teva (E.R.R.).

AFFILIATIONS

1. Department of Internal Medicine, Pôle Hospitalier Jolimont, Réseau HELORA, Department of Cardiology, UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, President of the Belgian Atherosclerosis Society.
2. Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire UCLouvain Namur (site de Godinne), Yvoir. Representatives of Young Cardiologists Club
3. Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Aging (CHROMETA), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven
4. Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Antwerp University Hospital, Antwerpen² Department of Cardiology
5. Department of Internal Medicine, Cliniques universitaires Saint-Luc Bruxelles
6. Department of Laboratory Medicine, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan, Brugge, and national representative of the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine
7. Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège
8. Department of Cardiology, Algemeen Ziekenhuis Maria Middeldars Ghent and University Ghent, Ghent; Chairman of the Belgian Working on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation
9. Service de neurologie pôle, Pôle Hospitalier Jolimont, Réseau HELORA
10. Department of Cardiology, University Hospital Ghent and Ghent University, Ghent

CORRESPONDANCE

DR. OLIVIER S. DESCAMPS
 President of the Belgian Atherosclerosis Society
 Pôle Hospitalier Jolimont, Réseau HELORA
 Department of Internal Medicine
 Rue Ferrer 159, B-7100 Haine-Saint-Paul;
 UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc
 Department of Cardiology, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles
 olivier.descamps@jolimont.be
 Tél.064/233167

Bilan d'adénopathie en médecine générale: quand rassurer et quand référer?

Inès Dufour¹, Géraldine Verstraete¹, Juliette Raedemaeker¹, Fabio Andreozzi¹, Sarah Bailly¹, Eric Van Den Neste¹, Cédric Hermans¹, Marie-Christiane Vekemans¹

Clinical work-up of adenopathy in general medicine : when should we reassure the patient and when refer the patient for further evaluation?

Adenopathy investigation requires a systematic approach in order to determine the benign or malignant character of the adenopathy. It is essential to be able to recognize severity signs, which should orientate towards additional assessments, usually consisting of a biopsy. The article was aimed to help the general practitioner in the adenopathy work-up, as well as to review the main differential diagnoses in this setting.

KEY WORDS

Adenopathy, general medicine, malignity, biopsy

L'investigation d'une adénopathie nécessite une approche systématisée, afin de déterminer le caractère bénin ou malin de cette adénopathie. Il est primordial de pouvoir reconnaître les signes de gravité, qui vont nécessiter un bilan complémentaire et généralement une biopsie. L'objectif de cet article est d'aborder d'un point de vue pratique les étapes de la prise en charge d'une adénopathie en médecine générale, et de revoir les principaux diagnostics différentiels à évoquer.

INTRODUCTION

Une adénopathie correspond à l'augmentation pathologique du volume d'un ganglion lymphatique. Un diamètre supérieur à 1 cm est retenu comme pathologique, sauf pour les ganglions inguinaux où le seuil est fixé à 2 cm. Les ganglions épitrochléens et sus-claviculaires sont considérés comme pathologiques quelle que soit leur taille. L'adénopathie est soit isolée (adénopathie localisée) ou multiple (polyadénopathie). Elle peut être secondaire à une vaste gamme de processus pathologiques (Tableau 1), dont les grandes catégories sont facilement mémorisables à l'aide de l'acronyme « MIAMI », qui représente les tumeurs **M**alignes, les **I**nfections, les maladies **A**uto-immunes, les affections diverses et inhabituelles (**M**iscellaneous en anglais) et les causes **I**atrogènes (1).

La découverte d'adénopathies est fréquente en médecine générale. La plupart du temps, il s'agit d'adénopathies réactionnelles à une complication infectieuse. Une étude rétrospective réalisée par une équipe de chercheurs hollandais a montré que l'incidence des adénopathies malignes en médecine générale est faible, de l'ordre de 1 à 2%. En effet, sur les 2556 patients de l'étude qui ont consulté leur médecin de famille pour une adénopathie inexpliquée, 256 (10 %) ont été aiguillés vers un spécialiste et 82 (3,2 %) ont dû subir une biopsie, mais seulement 29 (1,1 %) avaient une tumeur maligne (2). Ce pourcentage augmente toutefois avec l'âge, un cancer est en effet diagnostiqué chez 4% des patients au-delà de 40 ans vs 0.4% chez les moins de 40 ans (2). En cas d'adénopathie supraclaviculaire, l'incidence de néoplasie sous-jacente est par contre majorée à 50%.

TABLEAU 1. Diagnostic différentiel face à une adénopathie

Malignité Lymphome, leucémie, métastases, néoplasies cutanées, sarcome de Kaposi
Infections Bactériennes : maladie des griffes du chat (<i>Bartonella henselae</i>), infections cutanées (staphylocoque ou streptocoque), tuberculose, brucellose, syphilis, lymphogranulome vénérien, tularémie Viral : mononucléose infectieuse (EBV), adénovirus, CMV, hépatites, HZV, HIV Autres : toxoplasmose, rickettsiose, helminthes
Auto-immunité Lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Still
Miscellaneous/Divers Maladie de Kawasaki, sarcoïdose, maladie de Castleman, lymphadénopathies de Kikuchi, maladie de Kimura
Iatrogénicité Médicamenteux, maladie sérique

Le rôle du médecin généraliste est dès lors primordial et consiste à distinguer les quelques patients atteints d'une maladie grave, des nombreux patients qui ont une pathologie bénigne et spontanément résolutive. Cet article a pour but d'aider les médecins de première ligne à identifier rapidement les principales hypothèses étiologiques face à une adénopathie, en insistant sur l'identification des patients potentiellement atteints d'une maladie qui engage le pronostic vital.

DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La première question face à une grosseur palpable est d'établir s'il s'agit d'une adénopathie. En effet, il ne faudra pas confondre une adénopathie avec un éventuel lipome, une hypertrophie des glandes salivaires, des kystes congénitaux au niveau du cou, une hydrosadénite en particulier axillaire ou encore une hernie inguinale.

ANAMNÈSE

L'anamnèse devra rechercher des symptômes locaux suggestifs d'une infection ou d'une néoplasie dans le territoire de drainage, ainsi que des symptômes généraux évoquant une atteinte disséminée (3).

Age et mode d'apparition

La plupart des adénopathies chez les enfants sont bénignes ou d'origine infectieuse. Interroger sur le mode d'apparition et l'évolution de l'adénopathie peut nous aider à cheminer dans la recherche étiologique. En effet, si le mode de présentation est aigu (quelques jours à deux semaines), il s'agit probablement d'une infection, d'autant plus que le patient est jeune. Au contraire, la persistance d'une adénopathie chez une personne plus âgée évoque plutôt une maladie lymphoproliférative ou une métastase.

Retenons qu'une adénopathie qui persiste moins de deux semaines ou plus de 12 mois sans changement de taille a une faible probabilité d'être néoplasique, à l'exception des lymphomes non hodgkiniens indolents et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Exposition

Il est important d'interroger le patient sur ses antécédents et son mode de vie :

- Antécédent de cancer (personnel ou familial)?
- Tabagisme?
- Toxicomanie ?
- Médicament ?
- Voyage récent ?
- Exposition à des animaux (principalement les chats)?
- Piqûres ou morsure ?
- Comportement sexuel à risque ?

Symptômes

Une anamnèse systématique est primordiale pour identifier les « Red Flags » ou symptômes évocateurs d'une néoplasie sous-jacente. Les symptômes B, à savoir une fièvre principalement vespérale, des sueurs nocturnes et une perte de poids inexpliquée, sont caractéristiques du lymphome de Hodgkin, et présents chez 68% des patients au stade IV. Ces symptômes sont également observés chez 10% des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien. Poser la question plus spécifique de la présence éventuelle d'une douleur réveillée par l'ingestion d'alcool peut permettre de révéler un symptôme pathognomonique du lymphome hodgkinien. Les symptômes comme la fatigue, le malaise général et la fièvre, souvent associés à des adénopathies cervicale volumineuses et à une lymphocytose atypique, sont évocateurs d'un syndrome mononucléosique. Arthralgies, faiblesse musculaire, et éruptions cutanées suggèrent plutôt une étiologie auto-immune.

EXAMEN CLINIQUE

Un examen clinique attentif nous aide également dans notre diagnostic différentiel. Une adénopathie chaude et douloureuse est évocatrice d'une infection, une adénopathie fixe, adhérente, dure évoque plutôt un cancer non hématologique, alors qu'une adénopathie mobile, indolore, volumineuse plaide en faveur d'une hémopathie maligne.

Le diagnostic d'une adénopathie posé et ses caractéristiques connues, il faut préciser s'il s'agit d'une adénopathie unique ou de polyadénopathies. Dès lors, l'examen des autres aires ganglionnaires superficielles doit être systématique (cervicales, sus-claviculaires, axillaires, épitrochléennes, inguinales). On y associera la recherche d'une éventuelle splénomégalie, qui peut être retrouvée dans la mononucléose infectieuse, mais aussi dans les lymphomes, la LLC et la sarcoïdose. La peau doit également être examinée de manière minutieuse afin de repérer une éventuelle porte d'entrée infectieuse (plaie, griffure de chat, intertrigo, ...).

ADÉNOPATHIE LOCALISÉE

ADÉNOPATHIE CERVICALE

Palper des ganglions cervicaux chez l'enfant est assez fréquent. L'incidence diminue avec l'âge. La cause la plus fréquente d'adénopathie cervicale est l'infection, en général une infection aiguë virale, spontanément résolutive. Bien que la plupart se résolvent rapidement, certaines entités, telles que les mycobactéries atypiques, la maladie des griffes du chat, la toxoplasmose ou la sarcoïdose peuvent être responsables d'adénopathies persistantes pendant plusieurs mois, et être dès lors confondues à tort avec des néoplasies. Des ganglions cervicaux durs chez un patient âgé et tabagique doivent faire évoquer la possibilité d'adénopathies métastatiques d'une néoplasie de la sphère tête et cou.

ADÉNOPATHIES SUS-CLAVICULAIRES

Il est important de retenir que les ganglions sus-claviculaires sont fréquemment associés à une cause néoplasique ; pulmonaire ou mammaire si adénopathie sous-claviculaire droite et abdomino-pelvienne si adénopathie gauche (ganglion de Troisier) et doivent toujours être bilantés, même chez les enfants. En effet, on retrouve une néoplasie dans 54 à 85% des cas (4, 5).

ADÉNOPATHIE AXILLAIRE

Les infections des membres supérieurs sont une cause potentielle d'adénopathie axillaire. Il faut également penser à la maladie des griffes du chat ou plus rarement à la tularémie si contact avec du gibier. L'absence de source infectieuse ou de lésions traumatiques est très suspecte pour une étiologie maligne de type lymphome. Les adénocarcinomes mammaires peuvent également

métastaser aux ganglions axillaires, qui peuvent être palpables avant même la découverte de la tumeur primitive. Les néoplasies pulmonaires, thyroïdienne, pancréatique, ovarienne, colo-rectal, rénale ou les mélanomes peuvent aussi métastaser dans le creux axillaire.

ADÉNOPATHIE INGUINALE

Des ganglions mesurant 1 à 2 cm peuvent être palpables chez des adultes en bonne santé. Si l'adénopathie mesure > 2cm, il faut rechercher une infection ou un cancer dans le territoire de drainage (membres inférieurs, organes génitaux, périnée). Les étiologies courantes comprennent les infections sexuellement transmissibles telles que l'herpès simplex, le lymphogranulome vénérien, ou la syphilis. Les lymphomes, qu'ils soient de type hodgkinien ou non hodgkinien, sont rarement présents dans la région inguinale.

ADÉNOPATHIES GÉNÉRALISÉES

Un large éventail de maladies systémiques peut être associé à des polyadénopathies. Voici quelques maladies particulièrement importantes à évoquer face à une clinique évocatrice :

Mononucléose infectieuse : La mononucléose classique est causée par le virus EBV (Epstein-Barr virus) et touche les patients entre 15 et 40 ans généralement. Elle se caractérise par un syndrome grippal, une angine, des adénopathies cervicales bilatérales dans 75% des cas (généralement la chaîne cervicale postérieure) et généralisées dans 50%. Une splénomégalie est parfois présente. Les adénopathies culminent au cours de la première semaine, puis diminuent graduellement de taille pendant les deux à trois semaines suivantes. Biologiquement, on note la présence de lymphocytes réactionnels et la présence d'IgM anti-EBV. Aucun traitement n'est nécessaire chez le patient immunocompétent. Certains autres virus ou parasites, comme le CMV, le HIV, ou la toxoplasmose, peuvent également être responsables de syndrome mononucléosique.

HIV : Des adénopathies cervicales multiples apparaissent au moment de la primo-infection. Elles disparaissent ensuite ou s'installent dans toutes les aires ganglionnaires. Elles vont disparaître après plusieurs années. Ce sont des ganglions cliniquement silencieux.

Mycobactéries : Les infections mycobactériennes peuvent donner des polyadénopathies ou se présenter sous la forme d'une adénopathie unique, en particulier dans le cou. Ces adénopathies ont alors tendance à la fistulisation (écrouelle). L'intradermoréaction à la tuberculine est généralement positive. *Mycobacterium tuberculosis* est la cause habituelle chez les adultes; d'autres mycobactéries,

telles que *M. avium* et *M. scrofulaceum*, sont plus fréquents chez les enfants.

Lupus érythémateux disséminé: Environ 50% des patients avec un lupus ont des polyadénopathies. Elles sont plus fréquentes au diagnostic et associées aux exacerbations. Ces adénopathies sont souvent discrètes et localisées en cervical, axillaire et inguinal.

Sarcoïdose: 40% des patients présentent des adénopathies périphériques. La plupart présentent également des adénopathies hilaires symétriques, assez caractéristiques, ainsi que des images réticulo-nodulaires au niveau du parenchyme pulmonaire. Sur le plan symptomatique, les patients ont souvent des plaintes respiratoires, telles que de la toux et une dyspnée, associés à des plaintes systémiques comme de la fièvre et une perte de poids.

Médicamenteux : La présence de polyadénopathies peut être secondaire à une réaction de type hypersensibilité retardée. Elle apparaît souvent au 9^{ème}-15^{ème} jour de la prise médicamenteuse. Elle peut être associée à des symptômes de fièvre, myalgies, arthralgies ou éruption cutanée. Les molécules les plus souvent associées sont les antibiotiques (aminopénicilline, céphalosporines, sulfamidés), les anti-épileptiques (carbamazépine, phénytoïne) et l'allopurinol (Tableau 2).

TABLEAU 2. Médicaments pouvant être responsables de polyadénopathies

Allopurinol	Lamotrigine
Aténolol	Pénicilline
Captopril	Phénytoïne
Carbamazépine	Primidone
Céphalosporines	Pyriméthamine
Hydralazine	Quinidine
Imatinib	Sulfonamides

Lymphome : Le diagnostic de lymphome doit être systématiquement envisagé devant toute polyadénopathie, d'autant plus si elle est associée à la présence de symptômes B. Les ganglions sont généralement fermes et indolores.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription d'examen complémentaires doit être raisonnée et graduelle, guidée par le contexte clinique et l'évolution. En l'absence d'étiologie, lorsque l'adénopathie est isolée avec peu de symptômes associés, des explorations complémentaires, et ce y compris une biopsie, seront envisagées en cas de persistance au-delà d'un délai de trois semaines à un mois. Il n'y a pas de consensus sur la période d'observation appropriée pour les adénopathies inexpliquées. Plusieurs auteurs suggèrent que la présence d'adénopathies inexpliquées au-delà d'un mois mérite

des investigations complémentaires. Il ne faut jamais prescrire de corticostéroïdes à l'aveugle avant d'avoir un diagnostic de certitude, car cela risquerait de négativer les éventuelles biopsies à venir.

BIOLOGIE SANGUINE

Débuter par un examen biologique nous semble judicieux. En effet, celui-ci est facile d'accès en médecine générale. On recherchera la présence d'un syndrome inflammatoire, d'un syndrome mononucléosique (hyperlymphocytose réactionnelle), la présence ou non de cellules blastiques. Les sérologies EBV, CMV, HIV, toxoplasmose, Bartonella henselae ne sont pas systématiques mais guidées par la présentation clinique. Une intradermoréaction à la tuberculine peut être réalisée à la recherche d'une tuberculose. On peut également doser les anticorps anti-nucléaires et le facteur rhumatoïde devant une clinique évocatrice d'une maladie auto-immune. En cas de suspicion d'hémopathie, un immunophénotypage sanguin est indiqué. Les lactates déshydrogénases (LDH), l'acide urique et la bêta-2-microglobuline permettent d'évaluer la masse tumorale et seront utiles pour établir le score pronostic en cas d'hémopathie.

ÉVALUATION RADIOLOGIQUE

Celle-ci doit être intelligemment guidée par la clinique et la biologie.

L'évaluation radiologique a essentiellement pour but de : préciser la taille de l'adénopathie, de rechercher d'autres adénopathies profondes et/ou une hépatosplénomégalie, d'exclure une néoplasie primitive éventuelle et également d'aiguiller vers la cible la plus facile d'accès à la biopsie.

Les modalités de l'imagerie sont multiples et peuvent varier de la simple échographie, au ¹⁸F-FDG-PET-scanner. Ce dernier donnant une cartographie précise de l'ensembles des territoires ganglionnaires entrepris.

PONCTION OU BIOPSIE GANGLIONNAIRE

En l'absence de cause précise ou devant une adénopathie suspecte, un examen anatomo-pathologique est indispensable. Une ponction avec analyse cytologique ou bactériologique pourra être proposée dans le cas d'un cancer solide ou d'une infection, mais la biopsie sera préférée pour les cancers hématologiques. En effet, la ponction ne permet pas de préciser l'architecture ganglionnaire, à l'inverse de la biopsie. Il existe toutefois une exception, lorsque la localisation du ganglion ne permet pas une biopsie, une ponction sera alors réalisée (ex : ponction par écho-endoscopie bronchique ou EBUS).

En cas de polyadénopathie, la biopsie doit être réalisée idéalement au niveau d'une adénopathie la plus facilement accessible mais aussi celle dont les caractéristiques cliniques et métaboliques la rendent la plus suspecte. Notons que les adénopathies inguinales offrent le rendement le plus faible, tandis que les sus-claviculaires ont le rendement le plus élevé.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Chez la plupart des patients en médecine générale, les adénopathies sont secondaires à un processus réactionnel ou infectieux facile à diagnostiquer. Lorsque l'origine de l'adénopathie demeure inexplicée, une période d'observation de trois à quatre semaines est appropriée

lorsque le contexte clinique indique une forte probabilité de maladie bénigne (Figure 1). *A contrario*, si le patient présente des « Red Flags » (Tableau 3), il est conseillé de le référer en milieu hospitalier pour un complément d'imagerie et une biopsie.

FIGURE 1. Schéma de prise en charge d'une adénopathie

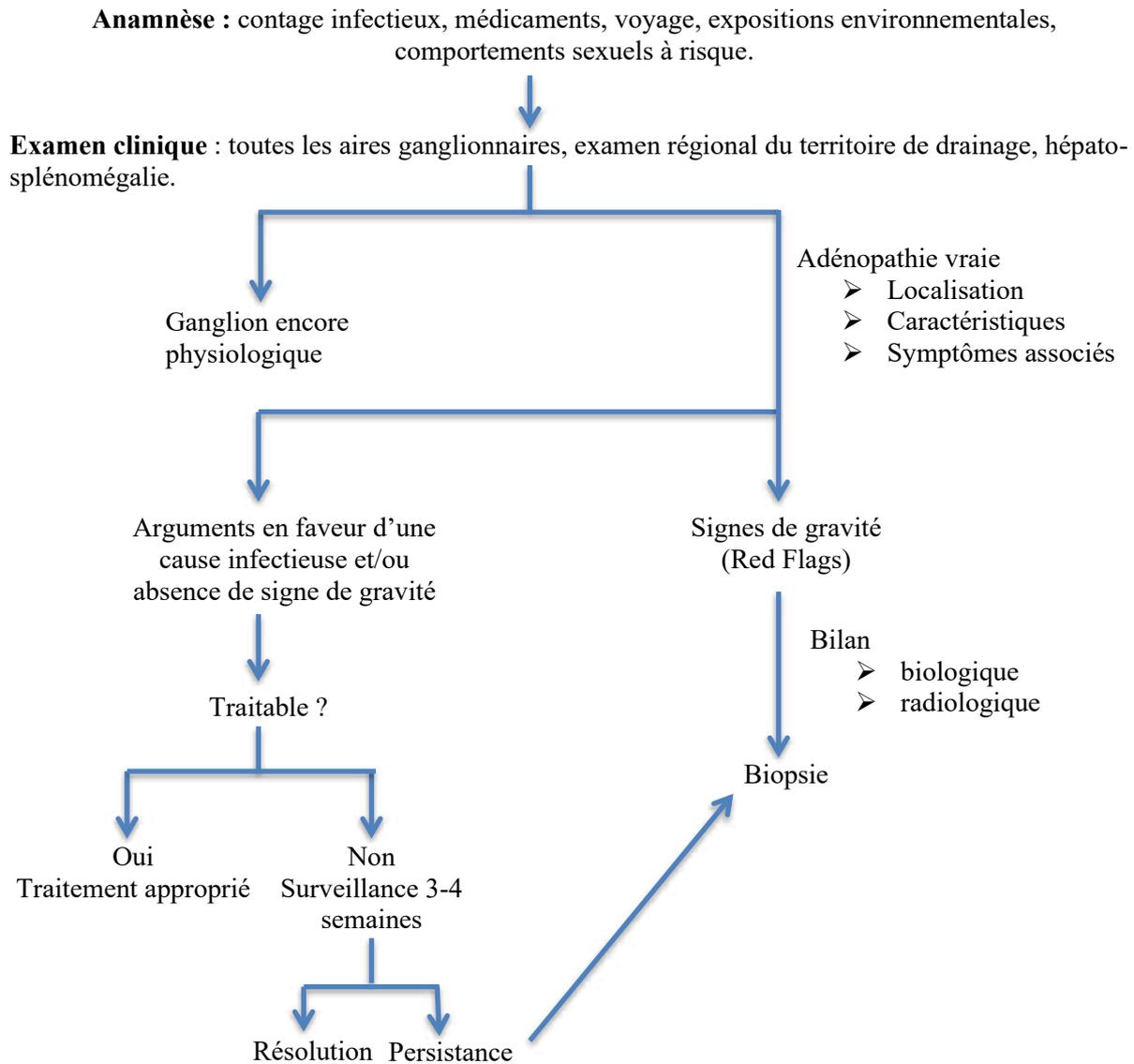


TABLEAU 3. Éléments orientant vers une origine maligne (« Red Flags »)

- Persistance > 1 mois.
- Adénopathie volumineuse (>2 cm) et/ou augmentant rapidement de volume sans porte d'entrée infectieuse associée.
- Consistance dure.
- Adhésion au plan profond.
- Caractère indolore, non inflammatoire.
- Localisation sus-claviculaire.
- Association à une hépato-splénomégalie ou des symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids).

RÉFÉRENCES

1. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016; 94(11): 896-903.
2. Fijten GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *J Fam Pract*. 1988; 27(4): 373-6.
3. Morland B. Lymphadenopathy. *Arch Dis Child*. 1995; 73(5): 476-9.
4. Ellison E, LaPuerta P, Martin SE. Supraclavicular masses: results of a series of 309 cases biopsied by fine needle aspiration. *Head Neck*. 1999; 21(3): p. 239-46.
5. Karadeniz C, *et al*. The etiology of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 16(6): 525-31.

AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint-Luc, Département d'Hématologie, B-1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

DR. INÈS DUFOUR
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département d'Hématologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Le rôle de l'immunothérapie dans le cancer urothélial

Hélène Houssiau MD¹, Emmanuel Seront MD PhD¹

The role of immunotherapy in urothelial cancers

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have significantly improved the outcome of patients with urothelial cancer. Several ICIs are currently approved in Belgium, such as pembrolizumab, avelumab, atezolizumab, and nivolumab. These ICIs were first evaluated in the metastatic setting, following failure of platinum-based chemotherapy. New strategies have been evaluated over the last years, including ICI plus chemotherapy, ICI monotherapy, or maintenance therapy, referring to introducing ICI after chemotherapy without waiting for disease progression. Other clinical trials are currently ongoing, which evaluate ICI in perioperative setting, be it neoadjuvant or adjuvant.

This paper sought to review the current knowledge concerning ICIs in urothelial carcinoma, in addition to the new indications of these agents in this specific domain.

KEY WORDS

Urothelial carcinoma, immunotherapy, PD-L1, chemotherapy

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICIs) ont significativement amélioré le pronostic des patients atteints d'un carcinome urothélial. Différents ICIs sont actuellement disponibles en Belgique, tels que le pembrolizumab, l'atézolizumab, le nivolumab et l'avélumab. Ces agents ont premièrement été évalués dans le stade métastatique, après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de platine. De nouvelles stratégies ont cependant été développées afin d'améliorer le devenir de ces patients ; ceci inclut les associations de chimiothérapie plus immunothérapie, l'immunothérapie en monothérapie ou le concept de maintenance, c'est-à-dire l'instauration précoce d'un ICI après une chimiothérapie sans attendre la progression de la maladie. Des études cliniques sont également en cours afin de définir la place de l'immunothérapie en péri-opératoire. Cette revue résume les avancées de l'immunothérapie dans le carcinome urothélial.

What is already known about the topic?

Immune checkpoint inhibitors have significantly improved the outcome of patients suffering from urothelial carcinoma being mainly in the metastatic setting.

Que savons-nous à ce propos ?

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires ont amélioré significativement le pronostic des patients atteints de cancer urothélial avancé.

What does this article bring up for us?

This article reviews the different strategies that have been evaluated in urothelial carcinoma, including association of chemotherapy and immunotherapy or maintenance concepts.

Que nous apporte cet article ?

Cet article passe en revue les nouvelles stratégies développées dans le carcinome urothélial, telles que les associations de chimiothérapie et d'immunothérapie ou le concept de maintenance.

INTRODUCTION

Le Carcinome Urothélial (CU), appelé également carcinome transitionnel, est le 7^{ème} cancer le plus fréquemment diagnostiqué avec plus de 350,000 nouveaux cas diagnostiqués et plus de 150,000 décès dans le monde chaque année. Le CU entreprend le plus souvent la muqueuse de la vessie mais peut également apparaître dans l'entièreté de l'arbre urinaire (CU du bassinot rénal, de la vessie, de l'uretère ou de l'urètre) (1) (Figure 1).

Dans la vessie, lorsque le CU reste superficiel et n'infiltré pas le muscle (Tis, Ta, T1), le traitement consiste en une résection endoscopique associée ou non, en fonction

du grade, à des instillations de Bacille Calmette et Guérin (BCG) ou d'épirubicine ; le pronostic est excellent. Lorsqu'il envahit la couche musculaire, devenant musculo-invasif (T2-T4), un traitement multimodal est requis, combinant soit une chimiothérapie néoadjuvante (cisplatine + gemcitabine, 4 cycles) suivi d'une chirurgie de type cystectomie radicale soit une radiothérapie + chimiothérapie (cisplatine hebdomadaire ou 5-Fluorouracyl + mitomycine) concomitante (Figure 2). Cependant, malgré un traitement radical et multimodal, jusqu'à 50% des patients peuvent présenter une récurrence néoplasique avec développement de métastases à distance. Le pronostic est alors extrêmement sombre avec une médiane de survie ne dépassant pas 14 mois (2,3).

FIGURE 1. Le carcinome urothélial peut entreprendre l'entièreté de l'arbre urinaire, même si la vessie reste le lieu de développement de prédilection

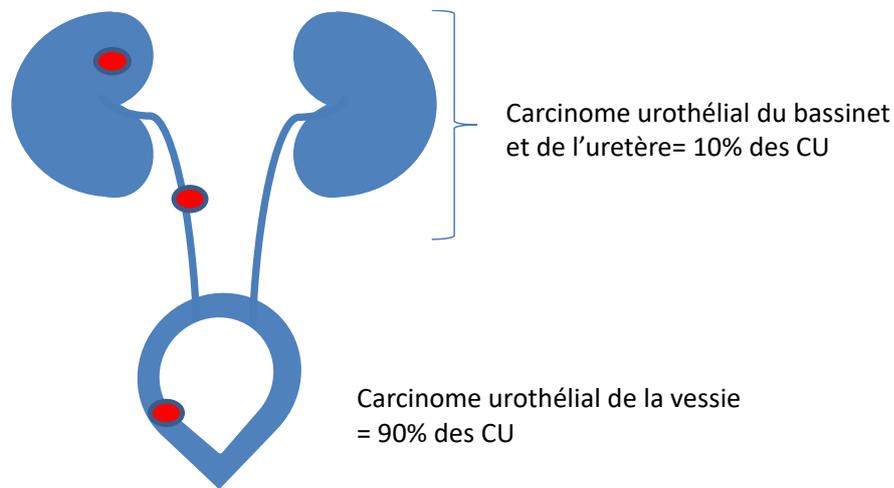
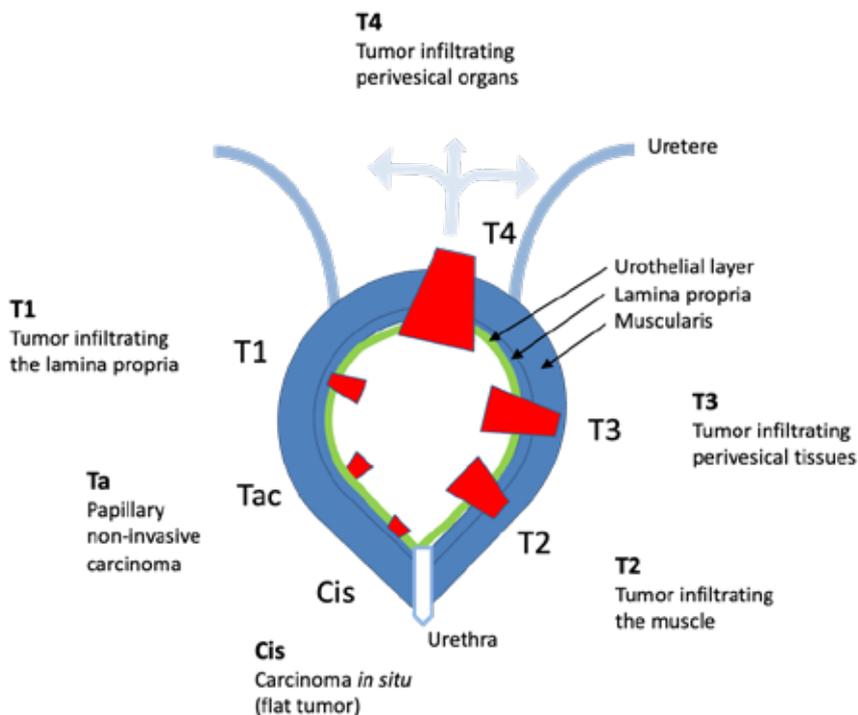


FIGURE 2. La classification TNM du carcinome urothélial de la vessie



L'IMMUNOTHÉRAPIE : MÉCANISME ET RATIONNEL

L'immunothérapie a considérablement amélioré le pronostic de nombreux patients dans différents types de cancers, y compris les cancers urothéliaux.

Le but de l'immunothérapie est de stimuler notre propre système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules cancéreuses en développement (4).

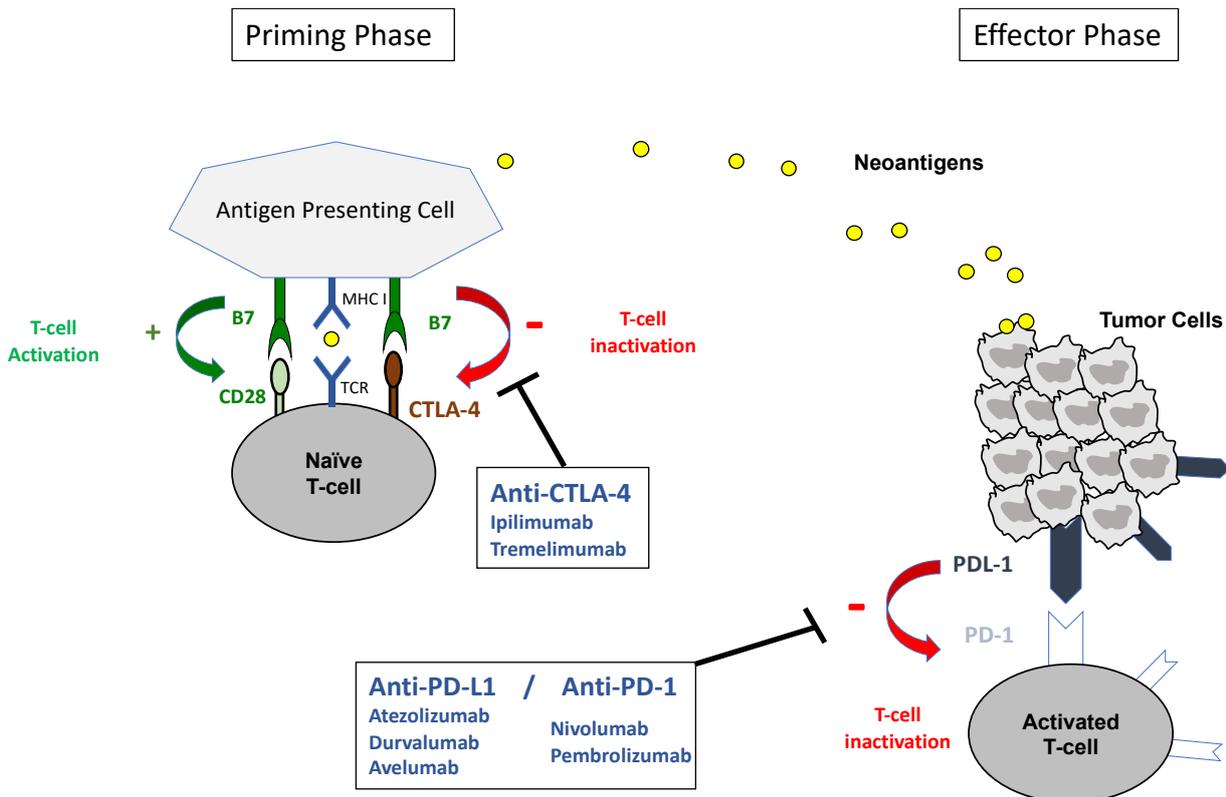
Les cellules tumorales libèrent, sous forme de fragments protéiques, des antigènes tumoraux, appelés néoantigènes, qui sont captés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. Les CPA migrent ensuite vers les organes lymphoïdes, où ils activent les cellules T effectrices, via une liaison entre CD28 sur les lymphocytes T et B7 sur CPA (Priming phase). Les lymphocytes activés infiltrent à leur tour les tumeurs et déclenchent une cascade inflammatoire visant à détruire les cellules cancéreuses (Effector phase).

Cependant, les cellules cancéreuses ont développé différents mécanismes pour échapper à la reconnaissance immunitaire ; une des stratégies implique la surexpression de récepteurs cellulaires, appelés **Checkpoints Immunitaires** (CTLA-4, PD-1 et PD-L1) et

présents physiologiquement sur les lymphocytes. Ces checkpoints immunitaires, via cette up-régulation, vont bloquer l'activation de ces lymphocytes et empêcher la reconnaissance et la destruction des cellules tumorales par ces derniers. CTLA-4 exprimé sur les lymphocytes T exerce son effet inhibiteur en rivalisant avec CD28 et en se liant à B7, entraînant ainsi l'inactivation des lymphocytes T dans les tissus lymphoïdes. PD-1 quant à lui est un récepteur inhibiteur exprimé sur les lymphocytes T qui, lors de sa liaison avec le PD-L1 exprimé sur les cellules tumorales, transmet un signal inhibiteur aux lymphocytes T. **Les inhibiteurs des Checkpoints immunitaires (ICI)** sont des anticorps monoclonaux qui ciblent les points de contrôles immunitaires et perturbent ainsi les signaux inhibiteurs avec pour effet une réactivation du système immunitaire (Figure 3 et Tableau 1) (4).

Le CU est un bon candidat pour l'utilisation des ICI ; en effet, la présence de lymphocytes T CD8+ infiltrant les lésions tumorales urothéliales est corrélée avec un meilleur pronostic. De plus, le CU est associé à une production importante de néoantigènes en raison d'une charge tumorale mutationnelle (TMB) élevée, ce qui favorise l'immunogénicité de la tumeur et une meilleure réponse aux ICI (5).

FIGURE 3.



Les cellules tumorales sont capables d'échapper à la reconnaissance immunitaire par l'expression de points de contrôle immunitaires, tels que CTL-4, PD-1 et PD-L1, ce qui induit des signaux inhibiteurs qui inactivent les cellules T. Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) sont des anticorps monoclonaux qui ciblent les points de contrôle immunitaires et perturbent ainsi les signaux inhibiteurs et réactivent le système immunitaire

TABEAU 1. Résumé des Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires utilisés en Belgique dans le Carcinome Uothélial

Agents	Cibles	Mode d'administration	Indication
Atézolizumab (Tecentric®)	PD-L1	IV Toutes les 3 semaines	<u>Carcinome Urothélial métastatique</u> - Deuxième ligne, après échec d'une chimiothérapie à base de platine - Première ligne si cisplatine inéligible et si PD-L1 +
Avélumab (Bavencio®)	PD-L1	IV Toutes les 2 semaines	<u>Carcinome Urothélial métastatique</u> - En maintenance, c'est-à-dire chez les patients qui ont été traités par une chimiothérapie à base de platine et qui ont eu une réponse ou une maladie stable. L'avélumab est instauré directement après la fin de la chimiothérapie, sans attendre la progression de la maladie.
Nivolumab (Opdivo®)	PD-1	IV Toutes les 2 à 4 semaines	<u>Carcinome Urothélial métastatique</u> - Deuxième ligne, après échec d'une chimiothérapie à base de platine
Pembrolizumab (Keytruda®)	PD-1	IV Toutes les 3 semaines	<u>Carcinome Urothélial métastatique</u> - Deuxième ligne, après échec d'une chimiothérapie à base de platine - Première ligne si cisplatine inéligible et si PD-L1 +

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CU MUSCULO-INVASIF, NON MÉTASTATIQUE (T2-4): NÉO-ADJUVANT ET ADJUVANT

La place de l'immunothérapie en néo-adjuvant est actuellement évaluée à travers différentes études cliniques en monothérapie et en association avec la chimiothérapie. Deux essais cliniques de phase II, PURE-01 et ABACUS, ont évalué le pembrolizumab (3 cycles, toutes les 3 semaines) et l'atézolizumab (2 cycles toutes les 3 semaines), respectivement, avant la réalisation d'une cystectomie chez des patients atteints d'un CU de vessie musculo-invasif non métastatique (T2-T4aN0 pour ABACUS et T2-T3N0 pour PURE-01). Le taux de réponse pathologique complète (pCR) était de 31% pour ABACUS et de 42% pour PURE-01, ce qui est comparable aux résultats obtenus avec une chimiothérapie standard. La présence d'une expression PD-L1 était associée à une meilleure réponse dans l'étude PURE-01 (54% de pCR) mais pas dans l'étude ABACUS, ce qui reflète la difficulté de prédire l'efficacité des ICI sur base seule du PD-L1 (6,7).

L'étude non-randomisée de phase II BLASST-1 a évalué l'efficacité de l'association de la chimiothérapie (4 cures de cisplatine + gemcitabine) au nivolumab chez 41 patients atteints d'un CU de vessie. Sur 41 patients (cT2N0 90%, cT3N0 7% et cT4N1 3%), 66% présentaient une réponse pathologique et 49% présentaient une réponse pathologique complète (pT0, pTis). Des effets secondaires de grade 3-4 étaient rencontrés chez 24% des patients, la majorité d'entre eux étant attribués à la chimiothérapie, suggérant que cette association est faisable. Il est cependant difficile de comparer cette association à la chimiothérapie standard vu l'absence de bras contrôle (8). Actuellement, vu l'absence d'étude randomisée et l'absence de biomarqueur correct, nous ne recommandons

donc pas l'immunothérapie en monothérapie ni en association avec une chimiothérapie en néo-adjuvant dans le cancer de vessie musculo-invasif localisé. Des études randomisées sont actuellement en cours (étude ENERGIZE évaluant le nivolumab en association avec la chimiothérapie) et devront dans un futur proche nous aider à évaluer la place des ICI en néo-adjuvant.

La place des ICI en adjuvant, c'est-à-dire, après un geste chirurgical radical, est également évaluée dans plusieurs études. L'étude de phase III IMvigor-010 a évalué l'atézolizumab pendant 1 an par rapport à une observation seule chez 800 patients atteints d'un CU du tractus supérieur ou de la vessie à haut risque de récurrence après geste radical. L'atézolizumab n'a montré aucune amélioration de la survie sans récurrence par rapport au bras contrôle. Le taux de survie sans maladie à 18 mois était de 51 % avec l'atézolizumab et de 49 % avec l'observation; de plus, la survie sans maladie était similaire quel que soit l'expression du PD-L1 (9).

L'étude de phase III Checkmate 274 a évalué le nivolumab par rapport à un placebo chez 709 patients atteints d'un CU invasif à haut risque de récurrence après geste radical. Le nivolumab a réduit le taux de récurrence de la maladie de 30% par rapport au placebo, améliorant la médiane de survie sans récurrence de 10.9 mois avec le placebo à 21 mois avec le nivolumab (P<0.001). Les données concernant la survie globale ne sont pas disponibles (10). Une troisième étude de phase III évaluant le pembrolizumab pendant un an (AMBASSADOR) est toujours en cours de recrutement et nous aidera à mieux évaluer le rôle exact de l'immunothérapie en adjuvant. À l'heure actuelle, le nivolumab n'a pas encore reçu l'approbation de l'European Medical Agency (EMA) en adjuvant, en raison du manque de résultats concernant la survie globale.

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE STADE AVANCÉ (MÉTASTATIQUE OU NON RÉSECABLE) : LES ICIS APRÈS ÉCHEC DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DE PREMIÈRE LIGNE

Historiquement, le traitement de première ligne de ces patients consistait en une chimiothérapie à base de cisplatine avec un taux de réponse d'approximativement 50% et une survie globale médiane ne dépassant pas 14 mois. La carboplatine remplace la cisplatine chez les patients jugés inéligibles à la cisplatine (mauvais état général, clairance de la créatinine <60ml/min, neuropathie ou perte auditive) mais avec une efficacité moindre et aucune amélioration prouvée de la survie. Ces traitements ne sont en rien curatifs et la maladie progressait assez rapidement. Avant l'ère de l'immunothérapie, les traitements de deuxième ligne consistaient en l'administration de paclitaxel ou de vinflunine avec un taux de réponse inférieur à 20% et une survie médiane inférieure à 7 mois (11).

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE STADE AVANCÉ : APRÈS ÉCHEC D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE À BASE DE PLATINE

Depuis 2017, cinq ICIs ont été évalués en seconde ligne, après échec d'un traitement de chimiothérapie à base de platine. Ces agents ont été approuvés sur base d'études de phase II (nivolumab, atézolizumab, avelumab et durvalumab), reflétant le besoin médical dans cette situation à ce moment là. Seul le pembrolizumab a démontré un bénéfice de survie dans le CU avancé dans une étude de phase III randomisée (KEYNOTE-045). Cette étude a randomisé 524 patients atteints de CU métastatique entre pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) ou chimiothérapie (docétaxel, paclitaxel ou vinflunine). Le pembrolizumab a amélioré la survie des patients par rapport à la chimiothérapie (10.3 vs 7.4 mois, respectivement ; $P=0.002$;) ainsi que le taux de réponse (21.1 % vs 11.4 %, respectivement). Une des particularités de toutes les immunothérapies est la durabilité de la réponse avec une durée de réponse de 29.7 mois dans le bras pembrolizumab par rapport à 4.4 mois dans le bras chimiothérapie. La survie à 4 ans est de 16% dans le bras pembrolizumab contre 10% dans le bras chimiothérapie. Le pembrolizumab était également associé à moins d'effets secondaires de tout grade comparé à la chimiothérapie (60.9 % vs 90.2 %, respectivement), y compris moins d'effets secondaires de grade 3-5 (15 % vs 49.4 %). Le statut PD-L1, basé sur un « score positif combiné », qui a été mesuré comme le pourcentage de cellules immunitaires et tumorales PD-L1 positives par rapport au nombre de cellules tumorales, n'était pas associé à une meilleure survie ni à une meilleure réponse dans le bras pembrolizumab (12). En Belgique, le pembrolizumab est donc actuellement remboursé dans le traitement du CU métastatique, après échec d'une chimiothérapie à base de platine, de même que le nivolumab et l'atézolizumab (13,14).

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE STADE AVANCÉ (MÉTASTATIQUE OU NON RÉSECABLE) : AMÉLIORER LA PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT, ASSOCIATION OU MONOTHÉRAPIE ?

Deux études de phase III, randomisées, ont évalué le bénéfice de la combinaison ICI + chimiothérapie dans le CU avancé (IMvigor 130 évaluant l'atézolizumab et KEYNOTE-361 évaluant le pembrolizumab). Ces deux études ont utilisé un design similaire, randomisant les patients en 3 bras : 1) ICI + chimiothérapie, 2) ICI seule, 3) chimiothérapie (15,16).

L'essai IMvigor130 a randomisé 1,213 patients atteints de CU avancé en 3 bras: atézolizumab (1,200 mg IV toutes les 3 semaines) plus chimiothérapie (cisplatine/carboplatine plus gemcitabine); atézolizumab en monothérapie (1,200mg IV toutes les 3 semaines) et placebo plus chimiothérapie. Par rapport à la chimiothérapie, l'association chimiothérapie + atézolizumab n'a pas augmenté significativement la survie globale sans progression (6.3 vs 8.2 mois, respectivement, P non significatif) ni la survie globale (13.4 vs 16 mois, respectivement ; P non significatif) ni le taux de réponse (44% vs 47%, respectivement). Les analyses de sous-groupes ont montré que les patients traités par cisplatine, les patients avec une expression PD-L1 plus élevée et un meilleur état de performance ECOG, présentaient un plus grand bénéfice de cette association.

Aucune analyse comparative statistique n'a pu être réalisée entre le bras atézolizumab seul et la chimiothérapie (méthode statistique de type hiérarchique, qui permettait une analyse statistique entre ICI et chimiothérapie seulement si la survie globale et la survie sans progression étaient supérieures à la chimiothérapie dans le bras ICI + chimiothérapie). L'atézolizumab seul a montré une légère augmentation de la survie par rapport à la chimiothérapie seule (15.7 contre 13.1 mois, respectivement) mais ce bénéfice est apparu tardivement après plusieurs mois de traitement, la chimiothérapie se montrant plus efficace au début de traitement. Cela peut s'expliquer par un taux de réponse plus important avec la chimiothérapie qu'avec l'atézolizumab (44.1% vs 23.4%, respectivement).

Cependant, comme souvent observé avec l'immunothérapie, la durée de réponse avec l'atézolizumab était prolongée par rapport à la chimiothérapie (29.6 vs 8.1 mois, respectivement). L'expression de PD-L1 pourrait être associée à une meilleure efficacité de l'atézolizumab par rapport à la chimiothérapie en terme de survie globale (27.5 vs 16.7 mois, respectivement), bien que ceci n'ait pas fait l'objet d'une analyse statistique. L'étude KEYNOTE-361 a randomisé 1,000 patients en 3 bras: pembrolizumab + chimiothérapie (6 cycles de cisplatine/carboplatine plus gemcitabine), pembrolizumab (200mg IV toutes les 3 semaines), et chimiothérapie (6 cycles de cisplatine/carboplatine plus gemcitabine). Cette étude a montré des résultats similaires; ni l'association chimiothérapie + pembrolizumab ni le pembrolizumab seul ne font mieux en terme de survie ou de réponse que la chimiothérapie. Au contraire, le taux de réponse observé

avec le pembrolizumab est inférieur à celui observé avec la chimiothérapie seule. Ces deux études suggèrent que l'association chimiothérapie + ICI n'est pas supérieure à la chimiothérapie standard et n'augmente ni la survie ni le taux de réponse. Ces associations ne sont donc pas approuvées actuellement. Même si la majorité de ces résultats axés sur l'efficacité de l'ICI en monothérapie sont exploratoires, ces différents essais semblent conclure à une faible efficacité de l'ICI en monothérapie par rapport à la chimiothérapie (taux de réponse plus faible et survie médiane non améliorée) chez les patients atteints de CU métastatique. L'expression de PD-L1 pourrait être associée à une meilleure efficacité (mais non évaluée sur le plan statistique). Cela souligne le fait que la chimiothérapie à base de platine demeure, chez les patients éligibles au platine, la norme de soins dans ce contexte.

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE STADE AVANCÉ (MÉTASTATIQUE OU NON RÉSECABLE) : LE CHALLENGE DES PATIENTS INÉLIGIBLES A LA CISPLATINE

Une proportion significative de patients atteints de CU, localisé ou métastatique, ne sont pas éligibles à un traitement de chimiothérapie par cisplatine. Deux études cliniques non randomisées de phase II ont évalué l'atézolizumab (IMVigor 210) et le pembrolizumab (KEYNOTE-052) en monothérapie chez des patients non éligibles à la cisplatine (taux de filtration glomérulaire > 30 et < 60 mL/min, perte auditive ≥ G2, neuropathie périphérique ou état de performance ECOG 2) (17,18).

Ces deux études ont montré que le taux de réponse à ces traitements atteignait 30%, dont près de 9% de réponse pathologique complète, avec un taux de contrôle de la maladie (réponse complète, partielle et maladie stable) de 46.8%. La durée de réponse était de 30 mois. La survie sans progression était comprise entre 2 et 3 mois avec une survie globale atteignant 11.3 mois et un taux de survie à 12 et 24 mois de 46.9% et 31.2%, respectivement. Les analyses de sous-groupe ont montré, au moins dans l'étude IMVigor210, que la population de patients avec une expression importante de PD-L1 présentait une survie sans progression (4.1 mois) et une survie globale prolongée (19.1 mois).

Malgré l'absence de comparaison tête-à-tête avec un régime à base de carboplatine chez les patients non éligibles au cisplatine, l'atézolizumab et le pembrolizumab en monothérapie semblent montrer un bénéfice en terme de réponse et de survie globale. Cela a permis l'approbation de l'atézolizumab et du pembrolizumab pour les patients avec un CU métastatique non éligibles au cisplatine en première intention en 2017. Cependant, les données observées dans l'essai IMVigor 130 montrant un bénéfice supérieur de l'atézolizumab en monothérapie chez les patients PD-L1 positif ont conduit à réserver l'atézolizumab ou le pembrolizumab en monothérapie chez les patients avec un CU métastatique inéligible à la cisplatine uniquement en cas d'expression PD-L1.

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE STADE AVANCÉ (MÉTASTATIQUE OU NON RÉSECABLE) : LE CONCEPT DE MAINTENANCE

Le concept de maintenance, c'est-à-dire l'introduction d'un ICI après la chimiothérapie de première ligne sans attendre la progression de la maladie, a montré une amélioration dans le pronostic des patients métastatiques. L'étude randomisée de phase III JAVELIN Bladder 100 a recruté 700 patients atteints de CU avancé qui n'avaient pas connu de progression de la maladie après une chimiothérapie à base de platine ; ces patients devaient présenter une réponse complète (RC), une réponse partielle (PR) ou une maladie stable (SD) après 4 à 6 cycles de cisplatine ou de carboplatine plus gemcitabine. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir un traitement d'entretien par avélumab (10 mg/kg IV toutes les 2 semaines) ou une observation. L'avélumab n'est donc pas introduit dans ces conditions au moment de la progression après une chimiothérapie mais directement après la chimiothérapie, sans attendre la progression de la maladie. Cette stratégie de maintenance apporte un bénéfice de 6 mois en terme de survie médiane (21.4 vs 14.3 mois) avec une diminution du risque de décès de 31% ($P = 0.0005$). La survie globale à 1 an est de 71.3% dans le groupe maintenance contre seulement 58% dans le groupe observation, en sachant que ces derniers pouvaient bénéficier d'une immunothérapie en cas de progression. Cela souligne le fait que l'introduction de l'avelumab avant la progression de la maladie, directement après la chimiothérapie, améliore la survie par rapport à l'attente de la progression de la maladie après la chimiothérapie (19).

Avec les résultats de JAVELIN Bladder 100, le patient mUC jugé inéligible au cisplatine devrait recevoir un régime à base de carboplatine (4 à 6 cycles), puis de l'avelumab en maintenance. L'analyse en sous-groupe a montré un bénéfice en terme de survie à la fois chez les patients recevant un régime à base de cisplatine (réduction du risque de 31%) ou de carboplatine (réduction du risque de 34%). Cela suggère que, sur la base des critères d'éligibilité au cisplatine, les patients doivent être traités soit avec du cisplatine, soit avec du carboplatine, suivi d'un entretien par avelumab. La figure 4 résume la prise en charge thérapeutique du CU métastatique.

À LA RECHERCHE DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS

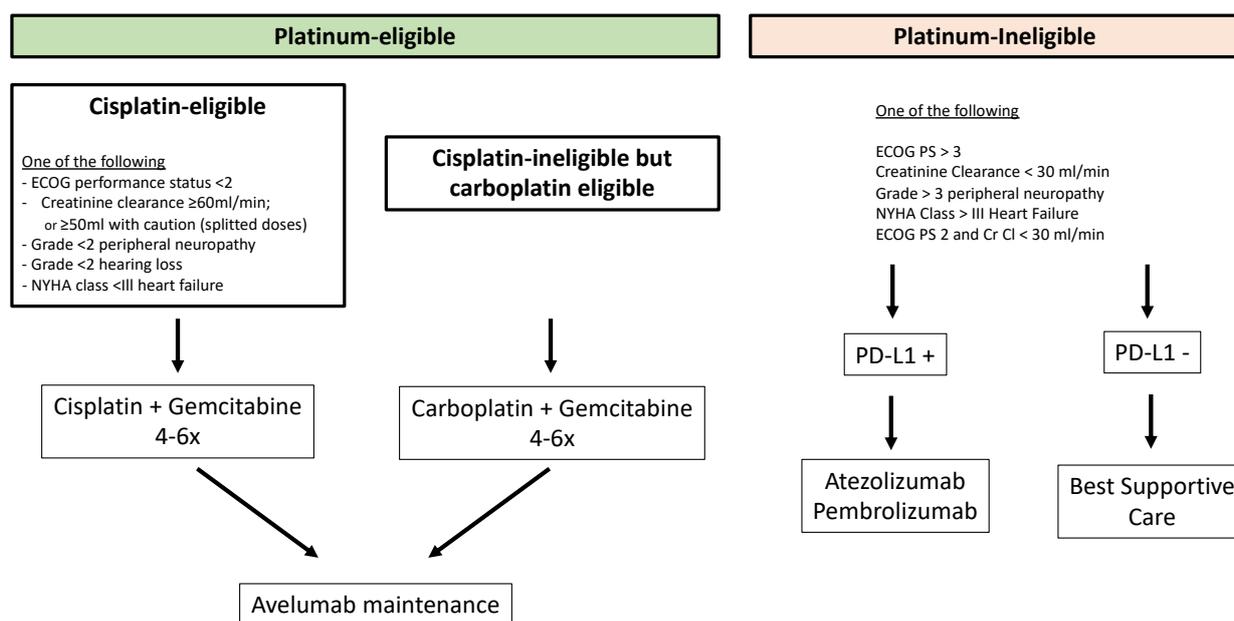
L'immunothérapie est donc devenue un traitement standard dans le CU avancé.

Cependant, tous les patients ne répondent pas aux ICIs et, même si des patients présentent une réponse prolongée, *in fine*, la majorité des patients progressent. Il est donc important de trouver de nouvelles combinaisons, de nouvelles stratégies, ... et des biomarqueurs efficaces dans la prédiction d'une réponse (ou non réponse) aux ICIs.

Même si les patients atteints d'une tumeur exprimant PD-L1 ont une plus grande chance de réponse aux ICI, une proportion non négligeable de patients PD-L1 négatifs bénéficient également de ces agents, soulignant la

FIGURE 4. Algorithme décisionnel dans la première ligne de traitement du carcinome urothélial métastatique ou non résecable

Current strategy in First-line metastatic setting



limitation clinique du PD-L1 comme biomarqueur. Ceci peut être expliqué par le fait que l'expression PD-L1 est dynamique et évolue avec le temps et les traitements administrés. De plus, en fonction de l'étude et de l'ICI utilisé, les critères de positivité de l'expression PD-L1 sont différents en raison d'un manque de standardisation; dans les études évaluant le nivolumab, l'expression PD-L1 sera évaluée sur les cellules immunitaires avec un taux de positivité de 1-5% alors qu'avec les études évaluant le pembrolizumab, l'expression sera évaluée sur les cellules tumorales et immunitaires avec un taux de positivité de 10%. D'autres biomarqueurs font actuellement l'objet d'évaluation tels que le TMB. Récemment, le Tumor Cancer Genome Atlas (TCGA) a identifié deux sous-ensembles moléculaires de CU (Cluster III et Cluster II) qui sont associés à une meilleure sensibilité aux ICIs, suggérant d'incorporer la signature moléculaire dans cette quête de biomarqueurs (20).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dans un contexte de carcinome urothélial métastatique, la chimiothérapie première à base de platine (cisplatine ou carboplatine) reste le traitement standard à débiter, à raison de 4 à 6 cycles. L'immunothérapie est à débiter immédiatement, sans attendre la progression de la maladie, ce qui permet d'améliorer le pronostic de ces patients.

Il n'y a actuellement, hors étude, aucune indication d'immunothérapie dans le cancer urothélial localisé.

RÉFÉRENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
2. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:859-66.
3. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, *et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3068-77.
4. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev.* 2017;54:58-67.
5. Sharma P, Shen Y, Wen S, Yamada S, Jungbluth AA, Gnjjatic S, *et al.* CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:3967-72.
6. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Madison R, Colecchia M, Lucianò R, *et al.* Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. *Eur Urol.* 2020;77:439-446.

7. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb S, Van Der Heijden M *et al.* Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med.* 2019;25:1706–1714
8. Gupta S, Sonpavde G, Weight CJ, McGregor BA, Gupta S, Maughanet BL *et al.* Results from BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in muscle invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 6; abstr 439)
9. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, *et al.* IMvigor010 Study Group. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):525-537.
10. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2102-2114.
11. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, *et al.* Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2012;23:406-10.
12. Bellmunt J, Necchi A, De wit R, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, *et al.* Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 5-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *J Clin Oncol.* 2021;39:4532-32.
13. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, *et al.* Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:748-57.
14. P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:312-22.
15. Galsky MD, Arranz Arijia JA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, *et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130) : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1547-57.
16. Powles T, Csozsi M, Ozguroglu Matsurbara N, Géczil L, Cheng SYS, *et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:931-45.
17. Rosenberg JE, Galsky MD, Balar AV, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J *et al.* Atezolizumab monotherapy in cisplatin-ineligible patients with previously untreated metastatic urothelial carcinoma: 5-year response and survival analysis from the phase II IMvigor210 study (cohort 1). *Annals of Oncology.* 2021;32:5678-5724.
18. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-1492.
19. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, *et al.* Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383:1218–30
20. Powles T, Walker J, Williams JA, Bellmunt J. The evolving role of PD-L1 testing in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Canc Treat Rev.* 2020;82:1019-25

AFFILIATIONS

¹ Département d'oncologie médicale, Hôpital de Jolimont, Haine Saint-Paul, Belgique

CORRESPONDANCE

PR. EMMANUEL SERONT MD PHD
 Hôpital de Jolimont,
 Département d'oncologie médicale,
 Haine Saint-Paul,
 Belgique
 Tel : +32 64 23 4166
 emmanuel.seront@jolimont.be

Le diabète à l'ère de la médecine connectée

Philippe Coucke⁽¹⁾, Christophe Coucke⁽²⁾

Diabetes in the age of connected medicine

Recently, the use of connected health has exponentially increased, especially during the crisis linked to COVID-19. For patients with chronic disease, such as diabetes, a continuous and regular remote follow-up on their health care status is mandatory so as to gain subjective and objective information. Artificial intelligence has a central role to play within an ecosystem that is characterized by a continuous flux of data. In this article, we have highlighted four examples of its use, including automatic screening of microvascular retinal changes, decision support for treatments like closed loop pancreas, predictive stratification using risk calculators, as well as individualized patient support.

KEY WORDS

Type 1 and Type 2 diabetes, artificial intelligence, individualization of care.

La médecine connectée a littéralement explosé pendant le confinement. Pour des pathologies chroniques comme le diabète, c'est un moyen utile pour garder le contact, effectuer un suivi continu et obtenir des informations subjectives et objectives à distance. L'intelligence artificielle joue un rôle prépondérant dans un tel écosystème. Nous en abordons quatre dimensions : le screening automatique des altérations micro vasculaires, l'aide à la décision thérapeutique (le pancréas en boucle fermée), la stratification prédictive, et le support personnalisé.

INTRODUCTION

La crise sanitaire nous oblige à repenser les soins de santé. Effectivement, l'accessibilité aux soins a été rudement mise à l'épreuve. Faisons malheureusement le pari que d'autres épidémies et pandémies virales vont suivre.

Les annulations et reports des prestations vont indubitablement impacter les résultats en matière de complications et de survie. Certaines prédictions sont effrayantes. En oncologie on s'attend à une réduction relative de la survie estimée entre 5 à 10%. Les patients diabétiques ont, eux aussi, été bannis des institutions. Le monde des soins a basculé en urgence vers la téléconsultation (1).

Même sans COVID, la nouvelle ère est caractérisée par une augmentation significative de la demande de soins (expliquée par le vieillissement de la population et la plus longue durée de vie des patients diabétiques traités). Les changements climatiques impactent également la santé humaine. L'incidence du diabète de type I (DM1), par exemple, est en nette augmentation (3 à 4 % sur la dernière décade) (2,3). Pour le diabète de type II (DM2) on parle d'une réelle épidémie de « diabésité » (mot contracté de diabète et obésité). On connaît bien entendu le rôle de la prédisposition génétique et l'impact de nos habitudes de vie. On ne peut négliger les facteurs épigénétiques, transmis de génération à génération par l'influence précoce de l'environnement sur la vie intra-utérine (4).

Depuis quelques années, la technologie prend une place prépondérante en diabétologie. On y évoque souvent la place de l'intelligence artificielle (IA). Elle peut transformer la gestion du diabète dans quatre domaines: le screening automatique de la rétine, l'aide aux décisions cliniques et thérapeutiques, la stratification prédictive des risques, et les aides personnalisées pour les patients (5). Ce que l'on vise, c'est une nette amélioration de la prise en charge, une réduction significative des complications et un contrôle des coûts.

LE SCREENING AUTOMATIQUE DE LA PRÉSENCE D'ALTÉRATIONS MICRO-VASCULAIRES

Les modifications micro-vasculaires sont à l'origine de plusieurs types de complications. Pour évaluer ces changements micro-vasculaires, on essaie d'éviter, autant que possible, les moyens invasifs (biopsie) (pour la néphropathie, par exemple, suivi régulier de la micro albuminurie et du débit de filtration glomérulaire). Les ophtalmologues pratiquent ainsi l'examen du fond de l'œil. Ils distinguent deux formes d'anomalies : non proliférative (stade précoce ; œdème de la macula, et ischémie), et proliférative (stade tardif ; phénomène de néo-vascularisation avec éventuellement saignements, formation de tissus cicatriciels et décollement de la rétine). L'IA est parfaite pour l'analyse automatique de l'image. Elle permet mieux que l'humain de détecter les anomalies, et « voit » un certain nombre de détails que nous n'arrivons même pas à distinguer.

Google, comme d'autres géants de la nouvelle technologie, est actif dans ce domaine. Chez Google on utilise « Deepmind » pour analyser automatiquement les images rétinienues. Ils ont comparé l'IA d'abord avec les experts, ensuite avec les spécialistes et, in fine, avec les généralistes. Le constat est sans appel : l'IA fait mieux que l'humain, et le fait surtout plus rapidement. L'académie des ophtalmologues aux USA considère cette approche comme incontournable (6). En plus, l'IA permet sur base de l'image de grouper les patients en différentes cohortes (l'âge par décade, le genre, l'hypertension à 10 mmHg près, le tabagisme, et la préexistence d'une pathologie cardiovasculaire) (7). La FDA, a donné son feu vert pour le déploiement hospitalier, mais aussi pour l'utilisation en médecine générale. L'association des diabétologues américains (ADA), considère cette technique comme un standard en matière de screening et de suivi.

L'AIDE À LA DÉCISION : L'AVÈNEMENT DE LA BOUCLE FERMÉE

Les systèmes de mesure en continu du taux de glycémie (CGM) produisent énormément de données, qui rendent « la boucle fermée » quasiment obligatoire. Plusieurs types existent déjà, et ont démontré faisabilité et supériorité par rapport au traitement insulinique conventionnel.

La boucle fermée est constituée d'une pompe à insuline « intelligente » qui s'arrête automatiquement en cas d'hypoglycémie, couplée à un dispositif de mesure en continu. L'efficacité d'un tel dispositif a été démontré dans des essais randomisés. Le but à atteindre est de maintenir le patient dans une zone thérapeutique, avec une glycémie qui varie entre 70 à 180 mg par décilitre (3.9 à 10 mmol par litre). D'autres paramètres ont également été suivis (par exemple, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à 26 semaines). Le résultat, après 6 mois d'application, est en faveur du système en boucle fermée avec fonction de suspension (8).

En France, un système en boucle fermée hybride a été testé. Le dispositif est auto-apprenant. Il est constitué

d'un capteur de glucose interstitiel, d'une pompe miniaturisée adhésive contenant de l'insuline, et d'un terminal électronique avec l'algorithme basé sur de l'apprentissage automatique (nourri par les informations du capteur, et ceux du patient concernant repas et activité physique). A nouveau le résultat est meilleur que dans le groupe contrôle (9). Dans la foulée, l'équipe démontre que le temps passé en hyperglycémie est moindre pour les patients qui ont profité d'un diner gastronomique, ou qui se sont fortement alimenté après un exercice physique (10).

Les dispositifs de CGM sont de moins en moins encombrants et invasifs. On voit des dispositifs incorporés dans des montres (K'Watch : micro-pointes dans l'espace interstitiel), où un système capable de « renifler » la présence d'un diabète (à incorporer dans Apple Watch). Certains smartphones sont dotés d'un dispositif qui permet d'enregistrer des ECG (Samsung Galaxy Watch3 Smartwatch). Il a été démontré que l'analyse automatique de l'ECG permet de prédire la survenue d'hypoglycémie (sur base de tachycardie ou allongement de l'espace QT corrigé). L'avantage, bien entendu, c'est que ces dispositifs fonctionnent également la nuit (11).

STRATIFICATION DES RISQUES DANS LA POPULATION

Il existe de plus en plus d'applications pour calculer et prédire les risques de santé. Il y a pléthore d'exemples, particulièrement dans le monde de l'oncologie. Ces calculateurs de risque peuvent jouer un rôle éducatif, en améliorant la « Health Literacy » (la compréhension de la maladie), et l'observance thérapeutique individuelle.

L'épidémie de « diabésité », est devenu une priorité en santé publique. Plusieurs calculateurs de risque individuel sont à disposition (exemples : le produit finlandais FINDRISC et le produit anglais « Type 2 diabetes : know your risk »). Ils utilisent des questionnaires, complétés par la mesure de certains paramètres fournis par le patient (l'indice de masse corporelle et le contour de la taille). L'IA vient en aide pour transformer ce flux de données multiples, variées et fiables) en information utile, et calcule ce risque individuel.

Pour augmenter la quantité, la variabilité et la qualité des données pour affiner l'algorithme, on pense évidemment au smartphone. La caméra embarquée, permet par exemple de quantifier les aliments ingérés (12). L'application estime le poids des aliments, la constitution (glucides, protéines et graisses) et la quantité d'énergie contenue dans le repas. Le smartphone peut aussi servir de biomarqueur (13). La photo pléthysmographie (PPG) embarquée permet de déterminer les effets du diabète sur la vascularisation. La lumière flash du téléphone illumine le bout du doigt. L'application enregistre les changements de couleurs qui y ont lieu à chaque battement cardiaque. On a donc la fréquence cardiaque et sa variabilité temporelle. Les caractéristiques des ondes PPG sont corrélées avec les changements vasculaires (changements endothéliaux et athérosclérose micro-vasculaire). Les données, qui proviennent de dizaines de milliers de

personnes, alimentent un réseau neuronal profond (DNN), qui fournit le risque du diabète, et en prédit l'évolution. Le modèle est encore meilleur quand d'autres paramètres sont fournis tels que l'âge, et l'indice de masse corporelle.

AIDES PERSONNALISÉES POUR LE PATIENT

Il faut à tout prix maintenir un lien entre le soignant et le soigné, même pendant un confinement. La société toulousaine Iriade a mis en ligne CoviDiab, un programme personnalisé de télé-suivi et télé-coaching. Le NHS anglais (*National Health Service*) étend son offre d'avis digital destiné aux patients souffrant de DM2. Aux USA, l'assureur *UnitedHealth* crée sa propre application pour 230'000 personnes touchées par DM2, sur 27 états. Elle est accompagnée par un CGM et un capteur d'activité et propose du coaching personnalisé. Le programme de *UnitedHealth* est non seulement gratuit pour ses clients, mais ceux qui y participent sont récompensés pour leurs efforts.

L'éducation nutritive est primordiale dans le diabète. Les possibilités de traçage de la nutrition sur les trois plateformes à disposition (iTunes de Apple, Android® Google Play et Microsoft Windows) ont été publiées. Cette revue a pour but de conseiller les soignants afin de prescrire celle qui est la plus adaptée au patient (14). La plupart répondent à l'attente, mais il serait utile d'en mesurer objectivement l'impact, en y associant des dispositifs de CGM connectés. Une méta-analyse a été conduite il y a

déjà quelques années regroupant 21 études randomisées pour un total de 1'550 patients (15). Pour le DM1, il semble bien que des applications mobiles améliorent le contrôle de la glycémie, même si l'hétérogénéité des conclusions entre les études est importante. Pour le DM2, les études sont à nouveau très hétérogènes. L'intensité de l'accompagnement par les soignants se fait sentir sur le résultat final. La réduction moyenne du HbA1c fluctue en fonction de la fréquence du coaching. Ceci illustre clairement qu'il y a un potentiel technologique exploitable, mais la relation entre le soignant et le soigné reste primordiale.

CONCLUSIONS

La crise sanitaire et le confinement mettent l'accent sur la nécessité d'instaurer des moyens efficaces, de suivi à distance. Les patients chroniques comme le diabète, n'ont plus eu accès aux soins. La technologie rend cette connexion possible. Elle ouvre largement la porte à la récolte de multiples informations diverses, et ce de façon continue. Ce flux ininterrompu de données requiert de l'IA pour automatiser la transformation en information utile, afin d'adapter le traitement en temps réel. Le diabète est probablement un exemple pour lequel l'apport des nouvelles technologies a été poussé jusqu'au bout de la logique qui aboutit au concept de boucle fermée. Ce qu'il manque aujourd'hui ce sont plus les études qui démontrent l'impact économique.

QCM

Question à décisions multiples « vrai/faux »

1. Il n'existe aucune suspicion de lien entre la crise climatique et l'incidence du diabète de type 1. **FAUX**
2. L'analyse du fond d'œil par un logiciel d'intelligence artificielle fait aussi bien que les soignants, du spécialiste au médecin généraliste. **VRAI**
3. Le logiciel utilisé pour l'analyse du fond d'œil permet de séparer des cohortes de patients, en fonction de l'ampleur de l'hypertension (par tranche de 10mmHg). **VRAI**
4. L'utilisation de l'enregistrement de l'ECG par une montre intelligente ne permet pas de mesurer les changements de la glycémie nocturne. **FAUX**
5. Plusieurs études démontrent l'utilité économique d'un écosystème connecté dans la gestion du patient diabétique. **FAUX**

LES 3 IMPLICATIONS PRATIQUES

1. La crise sanitaire liée à la COVID-19 a accéléré la mise en place d'un écosystème de soins connectés, en particulier pour les patients diabétiques.
2. Les 4 applications de l'IA dans cet écosystème se retrouvent dans le screening, l'aide à la décision thérapeutique, la stratification prédictive et le support personnalisé.
3. Il faut impérativement étudier l'impact économique de ce nouvel écosystème afin d'en confirmer son efficience.

RÉFÉRENCES

1. Coucke C, Coucke PA. La pandémie COVID-19 : une formidable opportunité pour les technologies digitales. *Rev Méd de Liège*. 2020, 75, S74-80..
2. Zhang W, Spero TL, Nolte CG, *et al.* Projected changes in maternal heat exposure during early pregnancy and the associated congenital heart defect burden in the united states. *JAMA* 2019, Feb 05; 8(3). PMID: 30696385.
3. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type-1 diabetes – early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020, Jan 27; 226 - 38. DOI 10.1016/S2213-8587(19)30412-7
4. Zimmet Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2017, Dec 01; 3 :1. DOI 10.1186/s40842-016-0039-3
5. Dankwa-Mullan I, Rivo M, Sepulveda M, *et al.* Transforming diabetes care through artificial intelligence: the future is here. *Population Health Management* 2019, 22(3) PMID: 30256722
6. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, *et al.* Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *Nature Digital Medicine* 2018, Aug 28, 1(39). <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0040-6>
7. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, *et al.* Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*. 2018, Feb 19, 2 :158-164, <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0195-0>
8. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, *et al.* Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type-1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019, Oct 31, 381 :1707-1717. DOI: 10.1056/NEJMoa1907863
9. Benhamou P-Y, Franc S, Reznik Y, *et al.* Closed loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *The Lancet Digital Health*. 2019 May, 1(1) ; e17-e25. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30003-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30003-2)
10. Hanaire H, Franc S, Borot S, *et al.* Efficacy of the Diabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or physical exercise. *Diabetes Obes and Metab*. 2020; 22 :324-334. <https://doi.org/10.1111/dom.13898>
11. Porumb M, Stranges S, Pescapè A, Pecchia L. Precision medicine and artificial intelligence: a pilot study on deep learning for hypoglycemic events detection based on ECG. *Scientific Reports*. 2020, Jan 13, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56927-5>
12. Herzig D, Nakas CT, Stalder J, *et al.* Volumetric food quantification using computer vision on a depth sensing smartphone: preclinical study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020, Mar 25, 8(3) : e15294, DOI : 10.2196/15294 PMID : 32209531
13. Avram R, Olgin JE, Kuhar P, *et al.* A digital biomarker of diabetes from smartphone based vascular signals. *Nature Medicine*, 2020, Aug 17, 26 :1576-1582. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1010-5>
14. Darby A, Strum MW, Holmes E, Gatwood J. A review of nutritional tracking mobile applications for diabetes patient use. *Diabetes technology & Therapeutics*. 2016, Mar 16, 18(3). <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0299>
15. Hou C, Xu Q, Diao S, *et al.* Mobile phone applications and self-management of diabetes: A systematic review with meta-analysis, meta-regression of 21 randomized trials and GRADE. *Diabetes Obes Metab*. 2018, Mar 23, 20 :2009-2013. DOI: 10.1111/dom.13307

À lire les références: 1, 7, 8, 11,12

AFFILIATIONS

1. Professeur, Chef du Service de Radiothérapie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, CHU Sart Tilman 4000 Liège, Belgique, pcoucke@chuliege.be
2. Chef de Clinique, Département de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon, Lausanne, VD, Suisse, christophe.coucke@chuv.ch

CORRESPONDANCE

PR. PHILIPPE COUCKE
CHU Liège
Service de Radiothérapie
Avenue Hippocrate 1
B-4000-Liège Belgique
Téléphone : +3243667949
pcoucke@chuliege.be



Comité Belge de lutte
contre l'Hypertension

Samedi 23 avril 2022

09h00 – 13h00

BHC Hypertension Update 2022

Vous pouvez vous inscrire via le lien ci-dessous ou scanner le code QR :

<http://bhcsymposium2022.be/>

Une demande d'accréditation sera introduite



**Renseignements : 02/529.43.69
laurence.dedoncker@servier.com**

avec le soutien de



Un concours de médecine générale socialement responsable ?

Etude exploratoire d'acceptabilité par les étudiants et les évaluateurs

Ségolène de Rouffignac¹, Thérèse Leroy², Michel De Jonghe³, Jean-François Deneff⁴

A socially accountable competition test of general practice? Exploratory study of its acceptability by students and examiners

Background: In Belgium, access to specialist training in general medicine is limited by a competitive examination. Students' personal reflections on their role as physicians and on their adequacy with society's needs are not encouraged. Being aware of its social accountability in health, our department has developed a competitive examination based not on the students' knowledge, but rather on their motivation, capacity for reflexivity and flexibility, and awareness of general practitioners' societal role in the future. **Objective(s):** To evaluate the acceptability of the competition test created with regard to objectives of social accountability. **Method:** At the end of the examination, a questionnaire was distributed to students and examiners on a voluntary basis. The answers were analyzed using a qualitative inductive method. **Results:** Overall, 637 students participated in the competition, while 215 students (34%) and 21 of 30 examiners (70%) completed the questionnaire. Both examiners and students seemed to be satisfied with the competition. However, the lack of theoretical background raised several questions concerning the quality of the competition and its credibility. The test produced a distortion revealing the student's capacity for mental flexibility. The examination thereby becomes a rite of passage, enabling a transition from student life to professional life. **Conclusion:** In addition to its selection role, the general medicine examination has become a rite of passage from student life to the professional world, which is likely accompanied by future general practitioners' awareness of their social accountability in the health landscape.

KEY WORDS

Social accountability, general practice, selection, acceptability study

Contexte : En Belgique, l'accès à la formation spécialisée de médecine générale est limité par un concours. La réflexion personnelle des étudiants quant à leur rôle de médecin et à l'adéquation de celui-ci avec les besoins de la société n'est pas stimulée. Le département, conscient de sa responsabilité sociale en santé, a mené une réflexion et a, dans ce sens, développé une épreuve de concours basée non pas sur les savoirs mais sur la motivation, la capacité de réflexivité et de flexibilité, et la prise de conscience par le futur médecin généraliste de son rôle dans la société.

Objectif(s) : Evaluer l'acceptabilité de l'épreuve du concours créé au regard des objectifs de la responsabilité sociale.

Méthode : A la fin de l'épreuve, un questionnaire a été distribué aux étudiants et aux examinateurs sur base volontaire. Les réponses ont été analysées par une méthode qualitative inductive.

Résultats : 637 étudiants ont passé le concours. 215 étudiants (34%) ont rempli le questionnaire. 21 évaluateurs sur les 30 (70%) ont rempli le questionnaire. Aussi bien les examinateurs que les étudiants sont satisfaits du concours. L'absence de théorie pose la question de la qualité du concours et de sa crédibilité. L'épreuve engendre un déformatage qui révèle la capacité de flexibilité mentale de l'étudiant. Le concours devient ainsi un rite de passage permettant une transition de la vie estudiantine à la vie professionnelle.

Conclusion : Le concours de médecine générale, en plus de son rôle de sélection, devient un rite de passage dans le monde professionnel accompagné par la prise de conscience pour les futurs médecins généralistes de leur responsabilité sociétale en santé.

What is already known about the topic?

The social accountability (SA) of medical schools is well known and defined by the World Health Organization (WHO) in 1996 by "the obligation to orient the training they provide, the research they pursue, and the services they provide towards the main health problems of the community, region, or nation they are mandated to serve". Nevertheless, the social accountability in health (SAH) of health professionals at the individual level has been much less studied.

Que savons-nous à ce propos ?

La responsabilité sociale (RS) des facultés de médecine est bien connue et définie par l'OMS en 1996 par « l'obligation d'orienter la formation qu'elles donnent, les recherches qu'elles poursuivent et les services qu'elles dispensent vers les principaux problèmes de santé de la communauté, région et/ou nation qu'elles ont comme mandat de servir ». En revanche, la responsabilité sociale en santé (RSS) des professionnels de santé au niveau individuel a été moins étudiée.

What does this article bring up for us?

This article provides some feedback on the acceptability of a new general practice entrance examination assessing social accountability in health of future interns. The paper invites us to further reflect on our societal role as health professionals.

Que nous apporte cet article ?

Cet article fait un retour d'expérience sur l'acceptabilité d'une nouvelle épreuve de concours d'admission au programme de médecine générale explorant la responsabilité sociale en santé des futurs assistants. Il nous invite à réfléchir à notre rôle dans la société en tant que professionnel de santé.

INTRODUCTION

Lors de leur cursus pré-gradué (licence/bachelier et master), les étudiants en médecine acquièrent des savoirs, des savoirs faire et des savoirs être grâce à leurs cours et à leurs stages. Leur réflexion personnelle quant à leur futur rôle de médecin n'est que peu stimulée et encouragée et n'est en tous cas pas prise en compte dans les évaluations. Un contingentement imposé aux universités belges limite l'accès à la formation post-graduée. Chaque université organise par spécialité des concours internes d'accès à la formation post-graduée qui permettent la présélection au contingentement.

La cotation des concours donnant accès à la formation spécialisée est répartie sur 3 évaluations : le curriculum vitae (CV) (50 points), les stages (20 points) et l'épreuve spécifique à la spécialité (30 points). Chaque département est libre d'organiser cette épreuve en cohérence avec ses objectifs, dans les limites des directives générales de la faculté.

Le département de médecine générale (MG) est soucieux de former de futurs médecins généralistes conscients de leur responsabilité sociale en santé (RSS). Vu la part importante laissée à l'évaluation des savoirs (CV), savoir-faire et savoir-être (stages), il a été décidé d'inventer dès 2018 une épreuve de concours ne réévaluant pas ces compétences. L'objectif de l'épreuve du concours de médecine générale a dès lors été d'explorer la motivation, la capacité de réflexivité et de flexibilité, et la conscience du rôle social des candidats. La première génération des étudiants formés en 6+3 était une opportunité.

La RSS consiste à répondre au mieux aux besoins et défis de santé des citoyens et de la société. Elle suppose la triade suivante : une identification de ces besoins et défis, une adaptation des missions des organisations et institutions pour y parvenir et un suivi assurant que les mesures prises produisent le meilleur impact sur la santé (1). En 1995, l'Organisation Mondiale de la Santé décrit la responsabilité

sociale des facultés de médecine par « l'obligation d'orienter la formation qu'elles donnent, les recherches qu'elles poursuivent et les services qu'elles dispensent vers les principaux problèmes de santé de la communauté, région et/ou nation qu'elles ont comme mandat de servir » (2). Des facultés socialement responsables devraient ainsi former des étudiants afin qu'ils deviennent des professionnels de la santé socialement responsables. En effet avoir des professionnels de santé socialement responsables participerait à une meilleure santé mondiale : des soins de qualité, équitables, pertinents et efficaces (3). La prise de conscience du rôle sociétal des professionnels de santé est donc importante et beaucoup reste à faire pour passer de la réflexion à l'action (4). L'université ne doit donc pas se limiter à former des médecins experts techniques et scientifiques mais doit aussi intéresser les étudiants à leur futur rôle dans la société (5).

À notre connaissance, il n'existe pas de concours explorant la responsabilité sociale en santé (RSS) et menant à la spécialisation en MG dans d'autres universités et/ou autres pays (francophones). La RSS a été définie pour les institutions. En revanche, la RSS des individus a été peu étudiée. Les valeurs fondamentales liées au développement de la RSS des institutions (qualité, équité, pertinence, utilisation responsable des ressources) sont souvent évaluées à travers des compétences telles que le professionnalisme, la collaboration, la promotion de la santé, l'expertise, la gestion et la coordination (5-8). La RSS vise l'intégration de valeurs et d'attitudes à l'identité professionnelle des futurs professionnels de la santé.

Pour approcher la RSS individuelle, l'outil thérapeutique hexaflex utilisé dans la Thérapie de l'Acceptation et de l'Engagement (ACT), a été sélectionné et adapté au cadre du concours (9). En effet, cette grille aborde les valeurs et la capacité de l'individu d'en être conscient tout en restant ouvert. Elle évalue la capacité d'engagement en cohérence avec les valeurs, une condition fondamentale pour une mise en action socialement responsable (10,11).

L'objectif de cet article est de faire un retour d'expérience centré sur l'étude d'acceptabilité de cette nouvelle épreuve de concours d'admission au programme de médecine générale. Il s'agit d'une étude exploratoire et préliminaire.

MÉTHODES

MISE EN ŒUVRE DU CONCOURS

L'outil employé (Figure1) pour guider l'évaluateur s'inspire de l'analyse fonctionnelle et de l'hexaflex utilisé dans la Thérapie de l'Acceptation et de l'Engagement (ACT). Utilisée en thérapie, simple d'utilisation, elle est exploitée pour « faire face » à une situation où le patient s'enferme dans un comportement non fonctionnel dans son contexte. Cinq critères étaient évalués : 1-la capacité d'accueil non jugeant, d'acceptation ; 2-la capacité de défusion cognitive ; 3- la qualité de présence, d'ancrage, de connexion ; 4-la capacité de se connecter aux valeurs ; 5-la capacité d'engagement dans une relation avec créativité et en cohérence avec les valeurs (10,11). Cet outil avait pour objectif de tester le cadre de référence des candidats et de les confronter à d'autres perspectives. L'outil a été testé en situation par une personne pendant 5 années lors d'entretiens lors des précédents concours.

Cette nouvelle formule du concours a été initiée avec l'arrivée de la double cohorte en Belgique, à savoir les étudiants formés en 7+2 années et les étudiants formés en 6+3 années. Les maîtres de stage évaluateurs ont été formés via une formation interactive en présentiel et une vidéo en ligne. La participation à cette formation était obligatoire.

Parallèlement, les étudiants ont reçu l'information préalable suivante. Chaque étudiant allait recevoir le jour du concours deux articles de société et/ou d'actualité médicale. Il leur était demandé de développer leur vision de la médecine générale du futur et leur rôle futur sur base d'un des deux articles proposés. Quelques questions étaient proposées en exemple : quelle sera l'organisation de la MG dans le futur, ses liens avec les autres spécialités, avec les autres acteurs de la santé ? Quelle sera son importance dans la société ? Que sera une journée-type du médecin généraliste en 2030 ? Quel sera le rôle qu'ils entendent y jouer ? Une heure de travail personnel leur serait allouée avant de rencontrer leur jury, composé de deux membres, maîtres de stage et académiques.

FIGURE 1. Aide à l'entretien du concours

Critères		Définitions	Appréciation, remarques
Capacité d'accueil non jugeant, d'acceptation		Contraire d'un processus d'évitements, de lutte, d'inhibition	
Capacité de défusion cognitive		Processus par lequel les fonctions verbales dominantes d'un stimulus intérieur (préjugé, croyance, ...) sont affaiblies aux bénéfices des fonctions directement disponibles dans l'environnement (contact avec le patient, discours, attitude). Capacité à décoller de ses pensées.	
Qualité de présence, d'ancrage, de connexion		Contraire de « distractions par ruminations mentales » où le candidat est happé par son esprit dans la ligne du temps (passé et futur), dans le jugement, la résolution de problèmes, ...	
Capacité de se connecter aux valeurs		Valeurs qui font sens pour le candidat, différentes des antivalues ("il faut", "on doit"...)	
Capacité d'engagement dans une relation avec créativité et en cohérence avec les valeurs		Motivation et cohérence même en situation inconfortable: contraintes de temps, stimulus distractifs, émotions désagréables, pas de blocage par les émotions et les pensées, impulsivité	

Pratiquement, chaque étudiant a reçu deux articles issus de la presse périodique médicale ou de quotidiens ou hebdomadaires de la presse francophone, parus en 2017- 2018 (Tableau 1). Les articles ont été sélectionnés pour leur pertinence et/ou leur ancrage dans les problématiques actuelles de la société. Chaque paire d'articles était constituée d'un article abordant une problématique médicale et l'autre une question sociétale. L'étudiant choisissait l'article dont il souhaitait discuter. Il avait une heure pour préparer son entretien. L'entretien avec l'évaluateur durait 20 minutes. Au moyen de mise en situation complexe ou de remise en situation vécue en contexte complexe, les cinq dimensions de l'hexaflex étaient évaluées. A la fin de l'entretien, soit l'évaluateur signifiait à l'étudiant qu'il avait réussi son entretien, soit il l'orientait vers un deuxième entretien. Le deuxième entretien était mené par le directeur du département et un médecin généraliste spécialisé en ACT.

ANALYSE DES VÉCUS DES ÉTUDIANTS ET DES ÉVALUATEURS

Cette étude a été menée lors de la première année de la mise en place cette nouvelle formule de concours, lors de l'épreuve de 2018. Le département souhaitait avoir une vision globale du vécu de l'épreuve. Un questionnaire a été élaboré en collaboration avec trois chercheurs. Il consistait en questions ouvertes : Qu'avez-vous pensé quand on vous a présenté l'organisation du concours ? Maintenant que celui-ci a eu lieu, comment cela s'est passé pour vous ? Qu'en retirez-vous ?

À la fin de chaque session, tous les étudiants (E, pour étudiant) passant le concours ont reçu le questionnaire. L'étudiant pouvait prendre le temps qu'il souhaitait pour le remplir et le déposer dans un carton à la sortie. De même, à la fin de chaque phase du concours, tous les maîtres de stages évaluateurs (MS) ont reçu le même questionnaire. L'évaluation était volontaire et anonyme. Les questionnaires ont été classés en fonction des sessions. Seule une annotation (MS) en haut de page a permis de signaler les questionnaires remplis par les évaluateurs. Aucun signalement n'a été demandé pour identifier les cohortes 7+2 versus 6+3.

Nous avons analysé les données en utilisant un processus d'analyse inductif par lequel les catégories

conceptualisantes ont émergées à partir des données et non à partir des théories ou d'hypothèses prédéterminées. Le codage des données était ouvert. Chaque corpus de texte a été codé. Un codage axial a ensuite été effectué pour regrouper les codes ouverts. Une analyse descriptive a d'abord été réalisée pour comprendre de manière systématique et objective ce qui a été dit à propos de l'épreuve du concours. Un processus d'analyse interprétative a ensuite été réalisé pour faire émerger les concepts. Dans l'optique de contribuer à l'émergence d'un modèle ou d'enrichir le concept de responsabilité sociale, nous avons triangulé les données en confrontant les expériences (ici les étudiants et les évaluateurs) et nos résultats avec la littérature.

Une chercheuse a fait l'ensemble de l'analyse en appliquant ce processus évolutif. Pour s'assurer de la validité des résultats et interprétations, l'analyse a ensuite été présentée lors de deux réunions, l'une avec des évaluateurs et l'autre avec des étudiants. A la fin de la présentation, une discussion ouverte a permis de confirmer les résultats de l'analyse des questionnaires avec le vécu des participants et d'enrichir la réflexion.

RÉSULTATS

637 étudiants ont passé le concours. 215 étudiants (34%) et 21 évaluateurs sur 30 (70%) ont rempli le questionnaire.

À noter que 12 étudiants ont passé un deuxième entretien. À la suite de celui-ci, 5 étudiants ont échoué lors de l'épreuve. Deux étudiants ont représenté le concours l'année suivante : un l'a réussi, l'autre l'a de nouveau raté. Deux ont passé le concours dans une autre université. Pour une étudiante, nous n'avons pas d'information.

Lors de l'analyse, deux thèmes principaux ont émergé : « de l'expérimentation à la généralisation » et « un concours espace de... ».

DE L'EXPÉRIMENTATION À LA GÉNÉRALISATION ?

Il s'agissait de la première expérience de ce type de concours aussi bien pour les évaluateurs que pour les étudiants. Face à cette expérience unique, quatre catégories sont ressorties (Figure. 2).

TABLEAU 1. Exemples d'articles issus de la presse périodique médicale ou de quotidiens ou hebdomadaires de la presse francophone, parus en 2017- 2018, proposés aux étudiants

Titre des articles	Source	Date de parution
Les enfants, victimes des disputes parentales	Le Soir	jeudi 12 octobre 2017
la Télémédecine devient une réalité du quotidien des prestataires de soins	Journal du Médecin	vendredi 22 décembre 2017
Prise en charge des radicalisés : 87 dossiers ouverts en un an	Le Soir	samedi 23 décembre 2017
Incapacité de travail et en particulier celle de longue durée	Journal du Médecin	jeudi 28 décembre 2017
Manon fait une crise de tétanie en pleine rue, les passants l'ignorent	le Courrier de l'Escaut	jeudi 1 février 2018
Autant de questions que de réponse : le séquençage génomique complet	Journal du Médecin	mercredi 28 février 2018

FIGURE 2 : De l'expérimentation à la généralisation ?



Face à la perte de repères, un déformatage occasionné

Les articles sélectionnés n'étaient pas connus d'avance. Il s'agissait également de la première édition de ce type de concours. Les étudiants n'avaient donc pas d'expérience similaire personnelle et ne pouvaient pas non plus se référer aux expériences de prédécesseurs. Ils n'avaient donc pas de repères. Les étudiants expriment que l'absence de balisage leur a permis de tracer leur voie en exprimant leur voix : « J'ai apprécié que les articles ne soient pas connus d'avance, la part de se retrouver face à un article inconnu pour moi m'a donné la possibilité de plus m'exprimer » (E8). Ce concours « permet de montrer qui nous sommes » (E36).

Face à un concours inédit, des réactions reflètes de notre flexibilité mentale

Mais cette absence de repères liée à la première édition engendre des réactions différentes, reflet de leur flexibilité mentale, aussi bien chez les étudiants que chez les évaluateurs. Certains abordent l'innovation avec positivisme : « surprenant, pas très clair mais un beau défi. » (MS10) souligne un évaluateur, « c'était bien, nouveau et logique » (E13) relève un étudiant. D'autres soulèvent des inquiétudes face au changement, aussi bien les évaluateurs, « une certaine inquiétude » (MS2), que les étudiants « (...) il est difficile et angoissant de jouer notre année sur un oral inconnu et non préparable » (E28). Enfin, être les cobayes d'une première expérience éveille chez certains de la méfiance : « très dubitative » (MS5), « j'étais sûr qu'il y avait une arnaque, que l'université allait encore me décevoir » (E21).

L'absence de corpus de connaissances évalué, gage de qualité ou manque de crédibilité?

Ce concours se différencie des concours des autres spécialités notamment par l'absence de corpus de

connaissances à réviser. Certains y voient un gage de qualité : « enfin une épreuve via laquelle on va prendre en compte le côté humain, le caractère et la personnalité, ça change des QCM. Pour être un bon MG, il faut des aptitudes difficiles à juger par un QCM » (E20), y compris chez les évaluateurs « un tel examen par interview a de toute façon ses limites ; néanmoins, en posant des questions sur les expériences personnelles vues/vécues, le biais est limité » (MS15). D'autres se demandent si cette différence ne va pas décrédibiliser le concours de médecine générale : « bien mais peu de crédibilité vis à vis des concours des spécialistes » (E2) « c'est bizarre je pense que ce type de concours ne va pas revaloriser la médecine générale, il aurait été plus intéressant d'avoir une partie théorique comme les autres spécialisations » (E4).

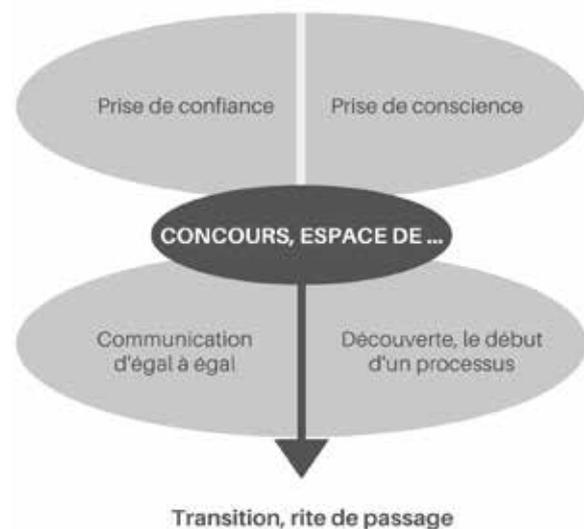
Une satisfaction générale, un exemple à suivre?

Une satisfaction générale semble ressortir de ce concours. Certains préconisent même la généralisation de ce concours aux autres spécialités ou même à d'autres examens dans le cursus : « très bon examen qui pourrait être généralisé à toutes les spécialités » (E3), « bonne organisation, aspect très important, dommage que ce n'est abordé qu'en fin de parcours » (MS18).

UN CONCOURS ESPACE DE...

Ce temps de discussion s'est transformé en espace... un lieu de rencontre et d'échange faisant émaner des éléments chez l'étudiant (Figure 3).

FIGURE 3 : Concours espace de ...



Prise de confiance

Le concours a été un espace de prise de confiance : « je pense que c'est quelque chose de positif de nous évaluer de cette manière : sur nos motivations, nos projets futurs... plutôt que de nous évaluer encore une fois de plus sur nos connaissances. Cela nous montre une certaine confiance et

ça fait plaisir » (E37). « L'évaluateur m'a donné l'opportunité de m'exprimer aisément, j'en ressort soulagé, pour une fois mon prof m'écoutait parler » (E8). Cette prise de confiance est partagée par les maîtres de stage : « très intéressant, jeunes pleins de promesses pour l'avenir, je suis confiante pour l'avenir de la médecine générale » (MS17).

Prise de conscience

Certains étudiants soulignent que l'échange avec l'évaluateur a permis une réflexion personnelle, une introspection : « c'était une chouette discussion qui m'a permis de réfléchir sur moi-même et ma future pratique » (E26). Pour certains, cette découverte de soi-même est nouvelle et inattendue surtout lors d'un examen : « honnêtement je suis surprise de me rendre compte que j'en apprend tous les jours sur moi, même lors de ce concours » (E7). Les étudiants et les évaluateurs relèvent la richesse de cette prise de conscience : « enrichissant (apprendre à se connaître, question intéressante) » (E27) « Très enrichissant pour moi. Très encourageant de voir la grande qualité humaine généralement présente chez les étudiants » (MS10). D'autres trouvent cette démarche intrusive : « (...) éviter de pousser l'étudiant dans ses retranchements sur des aspects personnels » (E1), y compris chez certains évaluateurs « un peu intrusif » (MS9).

Communication d'égal à égal

Le concours est un espace de discussion. Les étudiants soulèvent l'importance de cette communication d'égal à égal leur permettant d'exprimer librement ce qu'ils pensent : « j'ai aimé le principe d'une discussion, de partager des points de vue » (E14), « j'ai vraiment passé un bon moment j'ai apprécié pouvoir discuter librement de ce que je pensais » (E40), « je suis très satisfait parce que j'ai eu l'impression d'être écouté et d'avoir pu dire ce que je pensais » (E3). Cette ouverture à la discussion est voulue et soutenue par les évaluateurs : « articles intéressants permettant une discussion ouverte intéressante » (MS13).

Découverte, le début d'un processus

Cette discussion franche, renforcée par une prise de conscience du soi, entame un processus de réflexion sur leur avenir : « c'était une discussion qui m'a fait vraiment réfléchir sur mon futur métier » (E11). « Ce concours m'a permis de réfléchir à mon avenir et à certains sujets importants de notre société » (E11) « ça m'a fait réfléchir à pas mal d'aspects de la médecine générale que je trouvais importants » (E4). Certains signalent que ce n'est que le début de la réflexion : « -les questions de mon interrogateur étaient intéressantes et me feront encore réfléchir » (E15).

Transition, un rite de passage

Le concours marque le début d'un processus. Il marque également le passage de la vie d'étudiant à la vie professionnelle : « très agréable d'être considéré comme

thérapeute et non plus comme étudiant » (E38). Le concours transforme les étudiants en professionnels : « il s'agissait d'une discussion intéressante et d'un échange constructif entre un professionnel de la santé et un futur professionnel en médecine générale » (E8) : « j'ai vécu cet examen comme une discussion avec un collègue » (E46). Les évaluateurs eux-mêmes aident les étudiants à passer d'un monde à l'autre : « Rencontre enrichissante avec des étudiants futurs collègues, enthousiastes et impatients de se lancer » (MS18) ; « Rencontre avec des futurs MG (beaucoup d'altruisme, des réflexions et des parcours intéressants) » (MS4).

DISCUSSION

Cette nouvelle épreuve de concours visant à explorer la capacité de réflexivité et de prise de conscience du rôle sociétal des candidats a suscité beaucoup de réactions concernant sa qualité et sa crédibilité. Par une communication ouverte, elle a été un espace de prise de confiance et de conscience du candidat qui n'est que le début d'un processus continu. Ce concours marque la transition de la vie étudiante à la vie professionnelle, ancrant le candidat dans son futur rôle de médecin généraliste.

LES CHALLENGES D'UNE ÉVALUATION D'UN « SAVOIR SE COMPORTER »

Ce concours souligne le décalage entre l'évaluation des compétences techniques, d'un savoir par des critères d'objectivité, de reproductibilité et de généralisation alors que la responsabilité sociale en santé devrait être évaluée par un « savoir se comporter » (12). Il faut évaluer les compétences de l'étudiant, ses attitudes et ses engagements vis-à-vis de la santé globale (13).

Le concours n'évalue pas un cursus universitaire mais la capacité d'un étudiant à être un futur professionnel de santé. Il s'agit d'une évaluation qui sélectionne les étudiants en identifiant s'ils ont ou non les capacités pour suivre la formation, accompagner des patients, s'intégrer dans une pratique professionnelle (14). Ces capacités, l'étudiant peut les avoir acquises lors de la formation universitaire, lors d'expériences personnelles ou par son éducation. Pour certains, plus d'attention devrait être portée aux activités extrascolaires (bénévolats, volontariat...) (12). Il s'agit donc des attributs nécessaires pour être éligible et exigibles pour entrer dans la formation professionnalisante de médecin généraliste. Ces capacités vont continuer à se développer tout au long de la vie professionnelle y compris lors de la formation professionnalisante. Ces capacités sont donc nécessaires pour entrer dans la formation mais pas suffisantes. Pour Wear et Castellani, l'évaluation ne devrait plus être une cotation aboutissant à un classement. Elle comprendrait une simple appréciation succès/échec (12). Dans notre cas, une note était attribuée suite à une obligation de classement, mais pour l'étudiant, l'évaluation se faisait par « réussite » ou « échec ». Ce concours n'est pas une étape finale mais s'ancre dans la continuité d'un processus de formation. Être socialement responsable signifie répondre aux besoins d'une société

qui est en perpétuelle évolution. La formation continue au long d'une carrière professionnelle est donc indispensable si le professionnel veut rester socialement responsable.

L'évaluation du « savoir se comporter » s'est ancrée sur une discussion autour d'articles d'actualité, afin de mettre les étudiants dans une situation sociétale interpellante et de voir s'ils deviendraient acteurs et promoteurs de santé dans le monde où ils évoluent. Certains pensent qu'en fonction du type de pédagogie, il existe une gradation d'implication de l'étudiant allant d'une expertise passive à une faculté d'être acteur de changement (15). Mezirow, par sa pédagogie transformatrice, met en évidence qu'obtenir des acteurs de changements implique de questionner les valeurs et les remettre en question (16). Par ce concours, nous avons appliqué cette pédagogie, espérant ainsi que l'étudiant internalise le concept de responsabilité sociale et puisse l'appliquer à différents niveaux. En effet, pour que les soins soient socialement responsables, cela nécessite un rôle actif des professionnels en tant que soignants (plan individuel), qu'acteurs locaux (plan communautaire) et qu'acteurs politiques (plan global). Ce concours a seulement suscité une prise de conscience, mais représente la première étape d'un processus transformationnel (16). Entre la réflexion et l'action, un pas reste encore à franchir.

Enfin, le type d'évaluation détermine la façon dont les étudiants apprennent (14). En instaurant ce type de concours, un changement pourrait avoir lieu en amont dans la manière dont les étudiants vont se préparer au concours de médecine générale. Ce type d'évaluation force l'étudiant à une réflexivité ancrée dans le contexte sociétal. La réflexivité est un processus d'autorégulation qui favorise le passage à l'action, afin d'améliorer son « savoir se comporter » professionnel (14). Cette réflexivité est supportée par la parole et le dialogue. Le concours a créé cet espace de parole source de réflexivité, condition préalable à la mise en mouvement.

L'ÉVALUATION D'UN « SAVOIR SE COMPORTER » : LA RESPONSABILITÉ SOCIALE DU DÉPARTEMENT

Parvenir à dire à un étudiant qu'il n'est pas prêt au moment du concours à se lancer dans la carrière de médecin généraliste nous a paru incomber de notre responsabilité. Pour Pelaccia, « le but ultime des évaluations des étudiants en sciences de la santé est d'attester de compétences témoignant de la capacité de ces futurs professionnels de santé à prendre des décisions appropriées et à agir de façon adéquate pour résoudre les problèmes auxquels ils seront confrontés. En sélectionnant des professionnels compétents, l'évaluation permet de protéger la société » (14). La question de la responsabilité du département face à la pénurie de médecins généralistes pourrait contrebalancer la discussion de sa responsabilité face au niveau de compétences exigées pour attester de la capacité d'être médecin généraliste (17). Pour certains, il est important de prendre en compte les besoins nationaux et la fuite des cerveaux (18,19). La Belgique, comme de nombreux autres pays, a besoin de médecins

généralistes. Limiter l'accès à la profession pourrait donc ne pas répondre à ce besoin de la société. Mais il est de la responsabilité du département à fournir à la société des médecins généralistes de qualité, valeurs phares de la RSS (2).

Ce concours a été imaginé comme une épreuve pour accéder à la médecine générale. Nous savons également qu'en pratique, en médecine générale, une partie des assistants devront, dès les premiers jours de leur assistantat, rencontrer seuls des patients et prendre des décisions quant aux soins. Cela a justifié l'intérêt d'évaluer cette prise de conscience du rôle social du médecin généraliste dès le début de l'assistantat. Il est cependant difficile de souligner ce qui dans la proposition est spécifique à la médecine générale (comportements particulièrement importants en pratique de médecine générale et qui ne le seraient pas en médecine spécialisée) et ce qui pourrait être commun à toutes les disciplines. La RSS n'est pas l'apanage de la médecine générale même si le choix de cette spécialité est guidée par un intérêt pour la santé communautaire, voire un engagement sociétal (20,21). Nous pourrions faire l'hypothèse que cette évaluation serait importante pour tous les concours car la prise en charge d'un patient nécessite des compétences plus larges que les simples connaissances et habilités techniques.

Ce genre d'évaluation pourrait venir plus tôt dans le cursus. Le département en est conscient et souhaite qu'une réflexion sur la responsabilité sociale du professionnel de santé ait lieu bien plus tôt dans le tronc commun car le constat d'une inadéquation d'un étudiant quant au « savoir se comporter » s'applique aussi à certains étudiants en stage en master. Certains de ces paramètres devraient alors être évalués lors des stages et, peut-être, particulièrement lors du stage de médecine générale. Une note insuffisante devrait mener à un échec potentiel déjà à ce stade-là, c'est-à-dire à une impossibilité de poursuivre le cursus. À noter que l'instauration d'un tel concours pourrait être l'occasion de repenser les programmes de formation afin de préparer des professionnels de santé socialement responsables. Ceci sera peut-être à réfléchir au sein de la Faculté, mais cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier spécifiquement ces questions.

L'ÉVALUATION DU PROGRAMME « CONCOURS » : DES ENJEUX DE VALIDITÉ, FIDÉLITÉ, OBJECTIVITÉ ET FAISABILITÉ

L'évaluation de cette épreuve (« évaluation du programme ») est un enjeu important. Il existe plusieurs critères pour juger d'une bonne évaluation des apprentissages (« assessment »): la validité, en la définissant comme « le degré de conformité avec lequel l'instrument utilisé mesure ce qu'il a pour objet de mesurer »; la fidélité, désignant « la constance statistiquement prouvée avec laquelle un instrument mesure une variable donnée »; l'objectivité, comme « le degré de concordance entre le jugement porté par des examinateurs différents sur ce qui constitue la bonne réponse »; la faisabilité, renvoyant à « la

facilité à réaliser une épreuve sur le plan pratique » (14). Ici, l'outil utilisé est l'hexaflex. Bien que largement utilisé dans des contextes thérapeutiques, il n'a pas été validé comme outil d'évaluation. La validité n'est pas garantie. La fidélité, qui se rapproche de l'objectivité, a été maximisée par la réalisation d'un deuxième entretien réalisé par deux autres personnes. Globalement, les avis des jurys concordaient. Cependant, pour quelques étudiants, les avis divergeaient. La discussion entre les jurys permettait de clarifier et d'ajuster l'évaluation. La faisabilité a été le moteur de création de ce concours vu le nombre important de postulants au concours de médecine générale. Certains ajoutent l'acceptabilité comme critère pour une bonne évaluation. Minimiser au maximum la part de subjectivité des évaluateurs était primordiale pour assurer son acceptation. Les projets innovants sont source de méfiance chez certains. Il est donc important d'expliquer l'intérêt de cette évaluation et de (in)former tant les évaluateurs que les étudiants, ce qui a été fait ici.

Enfin, les effets sur l'apprentissage sont importants à prendre en compte. Ce concours pourrait avoir des effets à long terme, dépassant le cadre de l'épreuve. Cependant, cela n'a pas été étudié. De plus, le département réfléchit encore à la mise en place d'une rétro-information avec des commentaires spécifiques pour chaque étudiant et particulièrement ceux en échec. Est-ce de la responsabilité du département de médecine générale de mettre en place un coaching ou un ajustement aux lacunes de certains étudiants ou a-t-il uniquement la responsabilité de conscientiser et informer l'étudiant et les autorités facultaires responsables de la formation du cursus commun ?

LIMITES ET FORCES DE L'ÉTUDE

Vu l'intérêt croissant pour la notion de RSS, cet article apporte de nouvelles connaissances sur le sujet. Des forces sont à relever : la validité de l'étude a été assurée selon différents critères. La triangulation des données a été faite par la revue de la littérature et en confrontant les points de vue des étudiants et des évaluateurs. Les idées même contraires à la majorité et même abordées une seule fois ont été conservées. Toutes les idées ont été traitées de manière équitable. L'analyse a été en outre validée par les participants lors d'une présentation. La partie méthodologique a été décrite de façon exhaustive. Une attention particulière a été portée aux rôles de chaque chercheur dans l'étude.

Néanmoins, cette étude présente des limites. Tout d'abord, les avis ont été récoltés par un questionnaire écrit. Des entretiens en face à face ou des focus group auraient pu approfondir et enrichir la compréhension du vécu des étudiants face au concours. De plus, uniquement un tiers des étudiants ont rempli le questionnaire. Étant complété de façon volontaire et anonyme, la diversité des points de vue et la saturation ne peuvent être garantis, notamment nous ne pouvons pas assurer que les personnes ayant échoué l'ont rempli. Un biais a pu être introduit lors de l'analyse, réalisée par une seule chercheuse très impliquée

dans la responsabilité sociale en santé. Cependant, elle n'était pas la personne responsable du concours, ce qui lui permettait de prendre de la distance face aux enjeux académiques.

Cette étude n'a pas été conçue pour identifier certaines caractéristiques dans les évaluations de stage en médecine générale de master 2 des étudiants ayant échoué au concours, pas plus que de certaines particularités dans leur parcours académique. Cette étude n'a pas non plus été conçue pour voir s'il existait des différences entre une formation en 7+2 années et une formation en 6+3 années. Certains pourront le regretter, faisant l'hypothèse qu'une formation préalable de 7 années permet une confrontation aux patients, dans beaucoup plus de contextes et de disciplines différentes, et augmente nécessairement les compétences du « savoir se comporter ». La question du moment opportun pour évaluer de telles compétences n'est pas non plus l'objet de cette étude. On peut faire l'hypothèse qu'annoncer dès les premières années de formation aux étudiants en médecine qu'une telle évaluation sera répétée durant leur cursus induirait une attention plus importante au « savoir se comporter », mais elle devrait être vérifiée. Enfin, cette étude ne répond pas à la question du rôle du master de spécialisation pour potentiellement améliorer des compétences qui sembleraient (partiellement) insuffisantes, mais elle pose les premiers jalons d'une réflexion bien plus large sur la question de la définition, des caractéristiques et des valeurs de la spécialisation en médecine générale. Certaines modifications au déroulement de ce concours pourraient être justifiées : le département y est attentif.

CONCLUSION

Le concours de médecine générale, outre son rôle de sélection, devient un rite de passage dans le monde professionnel accompagné par la prise de conscience par les futurs médecins généralistes de leur responsabilité sociale en santé. Il a incité les étudiants à se poser la question de leur place dans la société. Le questionnement lié à la responsabilité sociale doit continuer tout au long de leur vie professionnelle. Par l'implémentation de ce type de concours, le département espère avoir insufflé le processus de réflexion de chacun de ses futurs acteurs de santé sur leur responsabilité sociale et les résultats de cette étude, malgré ses nombreuses limites, sont encourageants.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Cet article soulève les défis de l'évaluation de l'intégration de valeurs et d'attitudes qui sont fort différents de ceux de l'acquisition de savoirs et de savoirs faire. Il serait intéressant de creuser les outils pédagogiques et d'évaluation d'un « savoir se comporter ». Le réseau international francophone de responsabilité sociale en santé (RIFRESS) se penche sur les défis de la formation et d'évaluation de la responsabilité sociale.

Endosser sa responsabilité sociale pour une faculté de médecine signifie également délivrer de futurs professionnels de santé eux-mêmes socialement responsables. Il est donc important d'inclure cette réflexion à toutes les étapes de la formation.

RÉFÉRENCES

1. Boelen C, Grand'maison P, Ladner J, Pestiaux D. Responsabilité sociale et accréditation. Une nouvelle frontière pour l'institution de formation. *Pédagogie Médicale*. 2008;9(4):235-44.
2. Boelen C, Heck J. Defining and measuring the social accountability of medical schools [Internet]. Who/Hrh/95.7. 1995. Available from: http://apps.who.int/bitstream/10665/59441/1/WHO_HRH_95.7.pdf
3. SIFEM. Consensus Mondial sur la Responsabilité Sociale des Facultés de Médecine. 2010;1-16.
4. Ventres W, Boelen C, Haq C. Time for action: key considerations for implementing social accountability in the education of health professionals. *Adv Heal Sci Educ*.
5. de Rouffignac S, Pierre N, Tchomba Djuiko K, Pestiaux D. La responsabilité sociale en santé. *Louvain Med*. 2018; 137 (9): 581-586
6. Allen T, Brailovsky C, Rainsberry P, Lawrence K, Crichton T, Carpentier MP, et al. Defining competency-based evaluation objectives in family medicine: Dimensions of competence and priority topics for assessment. *Can Fam Physician*. 2011;57(9):331-40.
7. Houdard G, Ménard D, Dumoitier N. DES de médecine générale : un nouvel outil pour évaluer les niveaux de compétences. *Exercer*. 2016;27(226):32.
8. Monti M, Gachoud D. Nouveau programme de formation en médecine interne générale: Implications pour les médecins de premier recours. *Rev Med Suisse*. 2010;6(269):2087-92.
9. Hayes SC, Strosahl K & Wilson KG. *Acceptance and Commitment Therapy: An experiential approach to behavior change*. Guilford P. New York; 1999.
10. Monestès J-L. ACT - la thérapie d'acceptation et d'engagement en pratique (Pratiques en psychothérapie). 2017.
11. Bernard O. Place des Interventions psychologiques Basées sur la Pleine Conscience (IBPC) en Médecine Générale (MG): Le cas d' un adolescent souffrant de fatigue avec décrochage scolaire. *Louvain Med*. 2018;137(9):545-56.
12. Wear D, Castellani B. The development of professionalism: Curriculum matters. *Acad Med*. 2000;75(6):602-11.
13. Grand'Maison P, Valois C, Foley V, Dumont J. Development and progressive implementation of comprehensive interdisciplinary global health education in four health professional disciplines. *Ann Glob Heal*. 2016;82(3):359. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2016.04.077>
14. Pelaccia T. Comment (mieux) former et évaluer les étudiants en médecine et en sciences de la santé ? 2016. 21-62 p.
15. Frenk J, Chen L, Bhutta Z a., Cohen J, Crisp N, Evans T, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. *Lancet*. 2010;376(9756):1923-58.
16. Mezirow J. Transformative learning: Theory to practice. *New Dir Adult Contin Educ*. 1997;(74):5-12.
17. de Rouffignac S, Theys C. Underserved areas of family doctors in Wallonia, Belgium: Are we socially accountable as medical school? In: *86 th EGPRN meeting*. 2018. p. 1-2.
18. Entezari A, Momtazmanesh N, Khojasteh A, Einollahi B. Toward social accountability of medical education in Iran. *Iran J Public Health*. 2009;38(SUPPL. 1):27-8.
19. Strasser R, Hogenbirk JC, Minore B, Marsh DC, Berry S, McCready WG, et al. Transforming health professional education through social accountability: Canada's Northern Ontario School of Medicine. *Med Teach*. 2013;35(6):490-6.
20. Aubrion A, Goncalves P, Kowalski V, Reichling A, Mansour V. Facteurs influençant le choix de la spécialité de médecine générale par les étudiants en médecine Factors influencing student ' s choice of general practice as a specialty. 2017;17(3):173-87.
21. Scott I, Gowans M, Wright B, Brenneis F, Banner S, Boone J, et al. Determinants of choosing a career in family medicine Competing interests : 2011;183(1):1-8.

AFFILIATIONS

CAMG - Centre Académique de Médecine Générale, B-1200 Bruxelles ; Faculté de médecine et médecine dentaire - UCLouvain

1. Conception du protocole de recherche, recueil des données, interprétation des résultats, écriture du manuscrit
2. Ecriture et relecture du manuscrit
3. Conception du protocole de recherche, écriture et relecture du manuscrit
4. Ecriture et relecture du manuscrit ; Professeur émérite, prorecteur honoraire pour les affaires médicales

CORRESPONDANCE

DR. SÉGOLÈNE DE ROUFFIGNAC
CAMG - Centre Académique de Médecine Générale
Faculté de médecine et médecine dentaire - UCLouvain
Avenue Hippocrate, 57 bte B1.57.02
B-1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique
+32 487 321 353
segolene.derouffignac@uclouvain.be

Tresiba® 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Tresiba® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **Composition** : Tresiba 200 unités/ml : Un stylo prérempli contient 600 unités d'insuline dégluéc dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 200 unités d'insuline dégluéc (ADN). Tresiba 100 unités/ml : Une cartouche contient 300 unités d'insuline dégluéc dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégluéc (ADN). **Forme pharmaceutique** : Solution neutre, incolore et limpide. Tresiba 200 unités/ml : Solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch®). Tresiba 100 unités/ml : Solution injectable en cartouche (Penfill®). **Indication** : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : Ce médicament est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégluéc, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline dégluéc correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine (100 unités/ml) ou à 1 unité d'insuline détémir. Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus. Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli : Tresiba est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament. Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité. Avec Tresiba 200 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. Flexibilité de l'heure d'administration de la dose : Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose de Tresiba chez les enfants et les adolescents. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. **Initiation** : *Patients diabétiques de type 2* : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. *Patients diabétiques de type 1* : Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels. En remplacement d'autres insulines : Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. *Patients diabétiques de type 2* : Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose par dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels. Une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas : de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba, de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba. *Patients diabétiques de type 1* : Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique. Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2 : Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20% afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement. **Populations particulières** : *Sujets âgés* (≥ 65 ans) : Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. *Troubles rénaux ou hépatiques* : Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose d'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée uniquement. Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. Tresiba ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une

amyloïdose cutanée. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli (FlexTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. Le stylo prérempli de 200 unités/ml permet d'injecter de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités. **Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche** : Tresiba est présentée dans une cartouche (Penfill) conçue pour être utilisée avec des systèmes d'administration de l'insuline Novo Nordisk et des aiguilles NovoFine ou NovoTwist. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques. **Très fréquent** : hypoglycémie. **Fréquent** : réactions au site d'injection. **Peu fréquent** : lipodystrophie, œdèmes périphériques. **Rare** : hypersensibilité, urticaire. **Fréquence indéterminée** : amyloïdose cutanée (provenant de données après commercialisation). **Description de certains effets indésirables** : **Affections du système immunitaire** : Des réactions allergiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportés avec Tresiba. **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec Tresiba. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. **Population pédiatrique** : Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale. **Autres populations particulières** : D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après administration du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels

TRESIBA®
insulin degludec [rDNA origin] injection



DIMINUER LE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES DE VOS PATIENTS DIABÉTIQUES AVEC TRESIBA®1-5

Lorsque vos patients diabétiques (type 1 ou type 2) ont besoin d'une insuline basale

changing diabetes®

BE21TSM00018 – September 2021



de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.notifierneffetindesirable.be. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/12/807/013 (200 unités/ml, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 unités/ml, 5 Penfill). **Date de mise à jour du texte** : 08/2021.

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

Références : 1. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 1-9. 2. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. 3. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(8):723-732. 4. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013; 30(11):1298-304. 5. Lane W, Batley TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):33-44.

Quel est l'intérêt de comprendre les propriétés du glycocalyx endothélial dans la prise en charge de la COVID-19 ?

Alexandre Boulanger¹, Anne-Sophie Dincq¹, Benoit Rondelet², Maximilien Gourdin¹

What is the value of understanding the properties of the endothelial glycocalyx in the management of COVID-19-affected patients?

COVID-19 is an emerging viral infection caused by SARS-CoV-2 coronavirus strain. Following the two-year pandemic, clinicians have made significant progress in their understanding of the clinical disease manifestations, particularly by highlighting the primary role of the endothelial glycocalyx. This micro-fibrillar complex structure is located at the apical pole of the endothelial cell. It constitutes the histological barrier between cell and vascular lumen; in many ways, this structure behaves as an organ in its own way. The pathophysiological study of the endothelial glycocalyx has highlighted its usefulness in understanding both the COVID-19 and its complications. This article thus sought to look at the disease from a different angle, while summarizing the relevant data we have learned over the past two years for the clinicians.

KEY WORDS

Endothelial glycocalyx, destruction, treatment, hypertension, diabetes, COVID-19

La COVID-19 est une maladie infectieuse émergente virale causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2. Après presque deux années de pandémie, les cliniciens ont beaucoup progressé dans les connaissances des manifestations cliniques de la maladie, notamment en mettant en avant la place du glycocalyx endothélial. Ce dernier est une structure complexe micro-fibrillaire située au pôle apical de la cellule endothéliale, constituant la barrière histologique entre la cellule et la lumière vasculaire et se comportant comme un organe à part entière. L'étude physiopathologique de ce dernier a permis de mettre en évidence l'intérêt de celui-ci dans la compréhension de la COVID-19 et de ses complications. Cette revue a donc pour but d'appréhender cette maladie sous un angle différent et se propose de résumer les données pertinentes pour le clinicien que nous avons apprises depuis deux ans.

What is already known about the topic?

The endothelial glycocalyx is a protein-carbohydrate membrane structure at the interface between the vascular lumen and endothelial cell. Its role is essential in the interactions between the figurative blood elements and the endothelial cells. Its multiple properties render it an organ in its own right. Major inflammatory syndromes, such as those occurring in the polytraumatized patients or those suffering from sepsis, exert a major impact on vascular homeostasis.

Que savons-nous à ce propos ?

Le glycocalyx endothélial est une structure membranaire protéino-glucidique à l'interface entre la lumière vasculaire et la cellule endothéliale. Son rôle est primordial dans les interactions entre les éléments figurés du sang et la cellule endothéliale. Ses propriétés multiples font de lui un organe à part entière. Les syndromes inflammatoires majeurs tels que se produisant chez le patient polytraumatisé ou souffrant de sepsis, ont des répercussions majeures sur l'homéostasie vasculaire.

What does this article bring up for us?

This article discusses the relevance of the endothelial glycocalyx in understanding COVID-19. The inflammatory storm that characterizes COVID-19 at a certain disease stage likely exerts a major impact on vascular homeostasis. Understanding the properties and role of endothelial glycocalyx allows us to better understand the disease, its complications, and treatment options.

Que nous apporte cet article ?

Cet article traite de l'intérêt du glycocalyx endothélial dans la compréhension de la COVID-19. La tempête inflammatoire qui caractérise la COVID-19 à un certain stade de la maladie va entraîner des répercussions importantes sur l'homéostasie vasculaire. Comprendre les propriétés et le rôle du glycocalyx endothélial nous permet de mieux appréhender la maladie, ses complications ainsi que les pistes de traitements.

INTRODUCTION

Le glycocalyx endothélial (GLX) est une structure complexe micro-fibrillaire située au pôle apical de la cellule endothéliale. Il constitue la barrière histologique entre la cellule et la lumière vasculaire et à bien des égards, se comporte comme un organe à part entière. Des travaux récents ont mis en évidence l'importance particulière de son implication dans la physiopathologie des patients souffrant de la COVID-19. Cette revue propose de résumer les données pertinentes pour le clinicien. Premièrement nous décrivons les éléments de structure du GLX ainsi que ses propriétés intéressantes dans notre prise en charge clinique. Après avoir cité les pathologies chroniques qui affectent le GLX, nous présenterons les modifications du GLX induites par la tempête inflammatoire caractéristique de la COVID-19. Enfin, nous mettrons en perspective les différents traitements connus qui nous permettent de prévenir sa destruction et d'en limiter les complications.

QUELLE EST LA CONSTITUTION DU GLX ENDOTHÉLIAL ?

L'épaisseur du GLX varie entre 10 et 100 nanomètres. Le GLX est essentiellement composé des éléments suivants : les protéoglycanes, les glycosaminoglycanes, des glycoprotéines et d'éléments solubles plasmatiques (1).

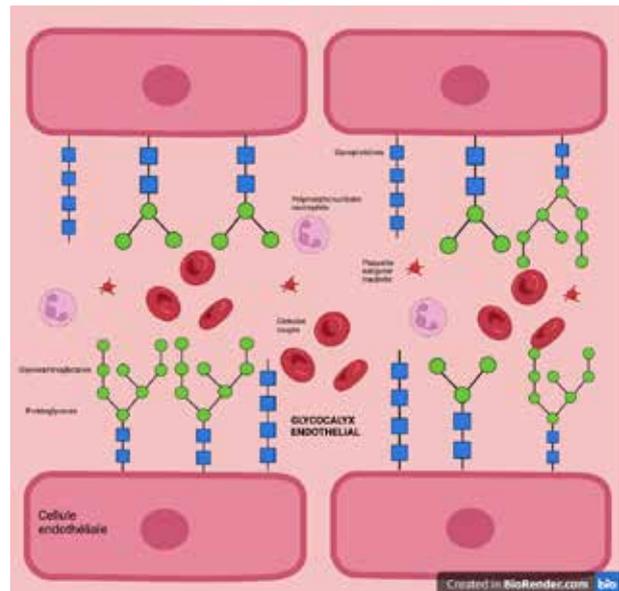
Les protéoglycanes sont les constituants majeurs du GLX endothélial dont ils représentent la structure de base. De façon générale, ils sont constitués d'une chaîne protéique centrale sur laquelle sont liées des chaînes de glycosaminoglycanes par l'intermédiaire de protéines de liaison. Ils sont rattachés à la membrane plasmique composée de phospholipides.

Les glycosaminoglycanes sont des macromolécules glucidiques qui s'attachent à une chaîne protéique pour former des protéoglycanes. Ils confèrent les propriétés du GLX. Les glycosaminoglycanes sont chargés négativement et contribuent à la rétention d'eau ainsi qu'à la fixation des protéines et composants solubles du plasma.

Les glycoprotéines peuvent être caractérisées en deux catégories. Les sélectines qui permettent de créer des interactions faibles et transitoires entre les cellules endothéliales et les leucocytes. Il s'agit de l'étape d'initiation du phénomène de diapédèse (2). Les intégrines sont les médiateurs de l'interaction cellulaire entre la cellule endothéliale et les plaquettes sanguines.

Ces composants possèdent des propriétés multiples dans les interactions et dans la rétention des éléments solubles plasmatiques avec la cellule endothéliale. Le GLX est donc en première ligne dans la transmission d'informations entre la lumière vasculaire, l'endothélium et l'espace extravasculaire.

FIGURE 1.



QUELLES SONT LES PROPRIÉTÉS DU GLX PARTICIPANT À L'HOMÉOSTASIE DE LA BARRIÈRE ENDOTHÉLIALE ?

Le GLX joue un rôle dans le comportement cellulaire de l'endothélium. Il intervient dans le remodelage cellulaire induit par les contraintes de cisaillement. Tout fluide possédant une viscosité présente en son sein des contraintes de cisaillement lors de son écoulement. Lorsque les composants du GLX transmettent les forces de cisaillement aux fibres de stress du cytosquelette endothélial, les filaments d'actine qui le constitue modifient leur orientation pour favoriser la formation de cavéoles (3). Ces dernières ont une composition lipidique particulière. Il a été démontré que les synthèses endothéliales de monoxyde d'azote (eNOS) sont surtout localisées au niveau des lipides du GLX. L'augmentation de la production des cavéoles en réponse aux contraintes de cisaillement induit une augmentation du recrutement et de l'activation des eNOS, ce qui induira une production de monoxyde d'azote, et donc une vasodilatation. Le monoxyde d'azote régule le tonus vasculaire et le débit sanguin, inhibe l'adhésion et l'agrégation plaquettaire et inhibe l'adhésion leucocytaire et l'inflammation vasculaire (4).

Le GLX joue un rôle dans l'hémostase au niveau de l'endothélium en se liant à de nombreux composants plasmatiques régulant l'hémostase. L'héparane sulfate a une conformation moléculaire similaire à l'héparine. Il permet par exemple d'activer l'antithrombine qui inhibe l'activité du facteur Xa et de la thrombine (5). D'autres protéines anticoagulantes comme l'inhibiteur du facteur tissulaire et la thrombomoduline sont solubilisés dans le GLX. On peut donc estimer que le GLX maintient

une interface anticoagulante entre l'endothélium et le sang. Le GLX, par ses chaînes d'héparane sulfate, limite aussi l'agrégation plaquettaire en liant le facteur de Von Willebrand, ce qui diminue son exposition aux plaquettes sanguines (6). Une destruction du GLX entraîne une diminution de la concentration d'inhibiteurs de la coagulation au contact de l'endothélium. Il apparaît un état pro-coagulant par activation exacerbée de la cascade de la coagulation au niveau local avec consommation des différents facteurs de la coagulation. Elle entraîne donc un état de coagulation intravasculaire disséminée au niveau microcirculatoire et une coagulopathie de déficit en facteurs de coagulation au niveau macro-circulatoire. Le risque d'hémorragie est augmenté et la microcirculation au niveau périphérique compromise.

EN QUOI LE COVID-19 PERTURBE L'HOMÉOSTASIE DU GLX ENDOTHÉLIAL ?

La forte réaction inflammatoire induite par les virus SARS-CoV-2 provoque un dysfonctionnement endothélial et favorise de graves complications cardiovasculaires telles que la thrombose veineuse, l'arythmie, le dysfonctionnement du myocarde et insuffisances rénales aiguës.

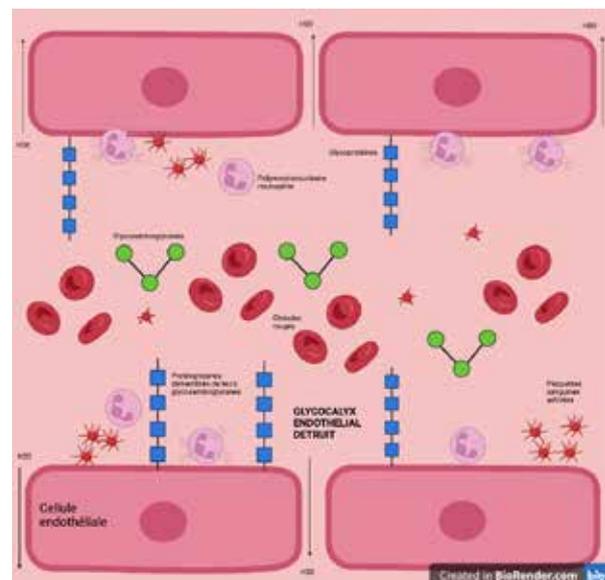
Une structure commune aux coronavirus est la protéine Spike (S). Elle est composée d'une glycoprotéine d'enveloppe (membrane externe) qui facilite l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Ce domaine se lie aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) qui les composent. Le SARS-CoV-2 a une forte affinité pour les cellules endothéliales riches de ces récepteurs (7).

Le composant héparane sulfate du GLX a une charge négative globale et peut donc interagir électrostatiquement avec les protéines S virales en se liant à son domaine chargé positivement. Le GLX sain limite donc le contact direct de la protéine S et des récepteurs membranaires ACE2 qui sont directement ancrés à la surface de la cellule endothéliale. En effet, une étude *in vitro* a étayé cette hypothèse en montrant les conséquences de l'élimination de l'héparane sulfate du GLX endothélial par le traitement à l'héparinase. L'élimination a conduit à une réduction significative de la force d'adhésion totale. De plus, la quantité d'événements de rupture a augmenté, ce qui dénote une augmentation des interactions spécifiques avec le récepteur ACE2. Ceci est confirmé par la coloration fluorescente du HS et de l'ACE2, où on peut observer un effet de la réduction du GLX et une expression accrue des récepteurs ACE2 (8).

Une perte de GLX suite à la cascade cytokinique qui caractérise l'infection par SARS-CoV-2 peut apparaître en réponse à la production de réactifs oxygénés et à la production de TNF- α ainsi que d'autres médiateurs inflammatoires. Les médiateurs inflammatoires induisent une destruction du GLX par une surexpression des métalloprotéinases matricielles (MMPs) et des héparinases par les cellules endothéliales. D'une part, les héparinases vont cliver les chaînes d'héparane sulfate attachées aux

protéoglycanes, favorisant leur solubilisation dans le plasma. D'autre part, les MMPs dégradent directement la liaison des protéoglycanes à la membrane de l'endothélium (9). L'adhésion leucocytaire facilitée par la destruction du GLX, va entretenir et accélérer le phénomène en favorisant la production de réactifs oxygénés et nitrogénés. La production d'espèces radicalaires d'oxygène (H₂O₂, hydroxyle, anion superoxide...) est habituelle dans le métabolisme aérobie. Cependant, la situation devient pathologique lorsque leur production dépasse les capacités de protection comme lorsque la NADPH oxydase, enzyme qui participe à la production d'espèces radicalaires oxygénés (ROS) par les cellules endothéliales ou les polymorphonucléaires neutrophiles, est stimulée par les cytokines. Une destruction du GLX va par ailleurs favoriser les interactions entre les leucocytes sanguins et les récepteurs endothéliaux. Cette interaction va augmenter la production de cytokines et aggraver la dégradation du GLX. On comprend donc bien l'effet de cascade qui découle de ces états pathologiques.

FIGURE 2.



QUELLE SONT LES CONSÉQUENCES CLINIQUES DE LA DÉGRADATION DU GLX DANS LA COVID-19 ?

Les fragments de glycosaminoglycanes tels que les Syndecan-1 ou l'acide hyaluronique, signature des lésions du GLX, sont présents et fortement associés aux scores d'évaluation de la défaillance séquentielle des organes et à l'augmentation des niveaux de cytokines inflammatoires chez les patients atteints du syndrome COVID-19 (10).

Au niveau pulmonaire, les cytokines inflammatoires ainsi que les espèces réactives oxygénées agressent le GLX et par la même occasion fragilisent l'espace alvéolo-capillaire. Cela se manifeste cliniquement par une hypoxie, une diminution du coefficient de diffusion des gaz respiratoires et peut être objectivé par des infiltrats pulmonaires à la radiographie. Au niveau rénal, cela va avoir pour effet la perturbation du débit sanguin par diminution de l'activité

de la NO synthase et par hypercoaguabilité locale ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant la création d'œdèmes. Il en résultera des nécroses tubulaires focales et une insuffisance rénale aigüe (11). Enfin au niveau cardio-vasculaire, cela se traduit par une multiplication des événements thrombo-emboliques ainsi que des complications cardiaques (12,13).

POURQUOI CERTAINES PATHOLOGIES CHRONIQUES SONT-ELLES DES FACTEURS FAVORISANT LES FORMES GRAVES DE COVID-19 ?

Il existe une corrélation entre la dégradation du GLX et l'hypertension artérielle systémique chronique. Les leucocytes endothéliaux et circulants possèdent des récepteurs à l'angiotensine II de type 1 (14). La liaison de ces récepteurs leucocytaires par l'angiotensine II va favoriser la production de réactifs oxygénés (ROS) par les NADPH oxydases qu'elles contiennent. L'hypertension artérielle chronique va par ailleurs entraîner la création d'un cercle vicieux. En effet, elle va être à l'origine de la dégradation du GLX et favoriser les contraintes de cisaillement qu'il subit. Néanmoins, la capacité de ce dernier de répondre par une production de monoxyde d'azote sera aussi limitée, entraînant une diminution de la capacité de l'endothélium de se dilater et donc d'entretenir l'état pathologique. Une méta-analyse a montré que les patients souffrant d'hypertension avaient un risque majoré de 2,5 de développer une forme sévère ou fatale de COVID-19 (15). Il n'y a par contre pas encore de consensus au sujet de l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine pour améliorer le devenir du patient pour diminuer l'entrée du virus dans les cellules par les récepteurs ACE2.

Le diabète incontrôlé a des effets destructeurs au niveau des vaisseaux de petits calibres (extrémités des membres, glomérules rénaux, rétine, etc.). L'étude CORONADO sur plus de 1300 patients a montré que les patients diabétiques avaient beaucoup plus de chances d'être intubés et de décéder du COVID-19 (16). L'hyperglycémie a pour effet de dégrader la couche de GLX en scindant différents de ses constituants. L'origine de cette destruction n'est pas encore entièrement comprise mais elle favorise l'exposition des intégrines et sélectines sur lesquelles les leucocytes se lient et entraînent une augmentation de la production de ROS. La destruction du GLX va aussi favoriser l'expression des récepteurs ACE2. Le contrôle glycémique est donc important pour éviter de maintenir une production excessive de réactifs oxygénés et perpétuer la réaction inflammatoire au niveau endothélial.

Il n'existe pas pour le moment d'étude comparative entre la spécificité de l'infection par la COVID 19 et d'autres maladies inflammatoires telles que le sepsis, le patient polytraumatisé ou d'autres maladies thrombotiques systémiques sur l'intégrité du GLX. Une caractéristique de la COVID-19 est que la cascade inflammatoire ainsi que les prédispositions individuelles du patient induisent une majoration de la concentration des récepteurs ACE2 sur lesquels se fixe la protéine Spike du SARS-CoV-2. Cela pourrait être une raison de la forte

proportion de formes graves et complications de la maladie chez les patients qui présentent des facteurs de risque endothéliaux (hypertension, diabète et autres antécédents cardio-vasculaires). Ces populations ont une expression personnelle importante de récepteurs ACE2 et l'effet de cascade induite par l'état très inflammatoire caractéristique de l'infection à SARS-CoV-2 en font des populations vulnérables.

On peut par contre évaluer la sévérité de l'infection sur l'intégrité du GLX par le dosage de marqueurs sanguins spécifiques, de la même manière que pour les autres états inflammatoires (10). Une concentration sérique importante de Syndecan-1 chez les patients malades de la COVID-19 est d'ailleurs corrélée à une mortalité plus élevée chez les patients admis en soins intensifs (17). Les marqueurs biologiques peuvent donc être un outil intéressant dans la prise en charge du patient, notamment dans le pronostic d'évolution clinique chez les patients hospitalisés.

QUELLE A ÉTÉ L'ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS DEPUIS LE DÉBUT DE LA PANDÉMIE ?

En plus d'une meilleure utilisation de l'oxygénothérapie non-invasive dans la prise en charge des patients atteints du SARS-CoV-2, deux traitements médicamenteux sont maintenant utilisés massivement pour améliorer la mortalité et morbidité des patients en diminuant la tempête cytokinique d'une part et pour prévenir les complications thrombo-emboliques d'autre part. Il s'agit des anti-inflammatoires stéroïdiens et de l'anticoagulation.

Les glucocorticoïdes réduisent certains aspects de la fonction immunitaire, comme l'inflammation. Ils atténuent la dégradation du GLX en supprimant la libération de cytokines et de chimiokines et en réduisant la migration des cellules inflammatoires et la dégranulation des leucocytes. L'essai RECOVERY fournit des preuves que le traitement par dexaméthasone à la dose de 6 mg une fois par jour pendant un maximum de 10 jours réduit la mortalité à 28 jours chez les patients atteints de COVID-19 qui reçoivent une assistance respiratoire. On recommande actuellement l'utilisation de la dexaméthasone à partir du début de la tempête inflammatoire (18). Par contre, il n'existe pas encore d'étude étayant l'intérêt de la prescription des corticoïdes pour des patients en ambulatoire, notamment chez ceux qui présentent des facteurs de risque endothéliaux.

Les propriétés anti-inflammatoires précises des héparines non fractionnées et de faible poids moléculaire n'ont pas été établies. Le rôle de l'héparine dans le roulement, l'adhésion et la transmigraton des globules blancs à travers l'endothélium est aussi encore à définir.

Par ailleurs, les héparines de faible poids moléculaire diminuent le risque d'événement thrombo-embolique. L'initiation précoce d'une anticoagulation prophylactique comparée à l'absence d'anticoagulation chez les patients admis à l'hôpital avec un COVID-19 a entre-autres été associée à une diminution du risque de mortalité à 30 jours et à aucune augmentation du risque d'événements hémorragiques graves (19). L'anticoagulation

prophylactique peut aussi présenter un intérêt pour la prise en charge ambulatoire. Une étude a pu montrer une réduction du risque d'hospitalisation si on prescrit une anticoagulation prophylactique aux patients (20). Cela devrait être encore plus intéressant pour les patients qui présentent des facteurs de risques endothéliaux. L'opportunité de traiter un patient par anticoagulation à dose thérapeutique, même sans événement thromboembolique objectif, est encore discutée dans la littérature.

CONCLUSION

Le GLX endothélial est une structure micro-fibrillaire polysaccharidique recouvrant la surface externe de la membrane cellulaire. Sa composition et ses propriétés physiologiques ont une importance dans la compréhension du COVID-19. Il doit être considéré comme un organe à part entière. Cette pathologie a un effet particulièrement destructeur sur le GLX endothélial qu'il conviendra d'anticiper tout au long de la prise en charge d'un patient qui contracte la maladie. Les répercussions organiques

du dysfonctionnement endothélial sont majeures. Une prise en charge et une surveillance médicale adaptée aux facteurs de risques endothéliaux du patient doit être privilégiée, notamment pour le traitement en ambulatoire ou lorsque des signes cliniques de gravité seraient encore absents. Enfin, deux traitements médicamenteux ont un effet bénéfique sur l'intégrité du GLX par la diminution de la réaction inflammatoire. Ils préviennent aussi les complications liées à sa destruction et ont été deux des remèdes les plus intéressants pour améliorer la mortalité et la morbidité du patient souffrant de la COVID-19 jusqu'à présent. La prise en charge clinique ainsi que la recherche pour l'utilisation de traitements novateurs pouvant améliorer l'intégrité du GLX doit être poursuivie.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Faire un état des lieux des antécédents médicaux pouvant avoir un impact sur l'intégrité du glycocalyx endothélial d'un patient souffrant de la COVID-19.
- Adapter la prévention, le traitement, et anticiper les complications selon les facteurs de risque, aussi bien pour la prise en charge en ambulatoire qu'hospitalière.

RÉFÉRENCES

1. Alphonso CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014 Jul; 69 (7):777–84.
2. Dehghani T, Thai PN, Sodhi H, Ren L, Sirish P, Nader CE, *et al.* Selectin-targeting glycosaminoglycan-peptide conjugate limits neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2020 Oct 30;
3. Lopez A, Panisello-Rosello A, Castro-Benitez C, Adam R. Glycocalyx Preservation and NO Production in Fatty Livers—The Protective Role of High Molecular Polyethylene Glycol in Cold Ischemia Injury. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 12;19 (8):2375.
4. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr 1;33 (7):829–37.
5. Dimitrievska S, Gui L, Weyers A, Lin T, Cai C, Wu W, *et al.* New Functional Tools for Antithrombotic Activity Assessment of Live Surface Glycocalyx. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Sep;36 (9):1847–53.
6. Kalagara T, Moutsis T, Yang Y, Pappelbaum KI, Farken A, Cladder-Micus L, *et al.* The endothelial glycocalyx anchors von Willebrand factor fibers to the vascular endothelium. *Blood Adv*. 2018 Sep 25;2 (18):2347–57.
7. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020 May 14;581 (7807):215–20.
8. Targosz-Korecka M, Kubisiak A, Kloska D, Kopacz A, Grochot-Przeczek A, Szymonski M. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci Rep*. 2021 Dec 9;11 (1):12157.
9. Manon-Jensen T, Multhaupt HAB, Couchman JR. Mapping of matrix metalloproteinase cleavage sites on syndecan-1 and syndecan-4 ectodomains. *FEBS J*. 2013 May;280 (10):2320–31.
10. Queisser KA, Mellema RA, Middleton EA, Portier I, Manne BK, Denorme F, *et al.* COVID-19 generates hyaluronan fragments that directly induce endothelial barrier dysfunction. *JCI Insight*. 2021 Sep 8;6 (17).
11. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020 Oct 2;52 (7):345–53.
12. Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, Thymis J, Katogiannis K, Korakas E, *et al.* Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail*. 2021 Nov 13;23 (11):1916–26.
13. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020 Aug;192:152–60.
14. Nagai M, Terao S, Vital SA, Rodrigues SF, Yilmaz G, Granger DN. Role of blood cell-associated angiotensin II type 1 receptors in the cerebral microvascular response to ischemic stroke during angiotensin-induced hypertension. *Exp Transl Stroke Med*. 2011 Dec 16;3 (1):15.
15. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2020 Mar 31;

16. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020 Aug 29;63 (8):1500–15.
17. Zhang D, Li L, Chen Y, Ma J, Yang Y, Aodeng S, *et al.* Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19. *Mol Med*. 2021 Dec 3;27 (1):151.
18. Group RC HPLWEJMMBJLL. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384 (8):693–704.
19. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, *et al.* Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021 Feb 11;n311.
20. Hozayen SM, Zychowski D, Benson S, Lutsey PL, Haslbauer J, Tzankov A, *et al.* Outpatient and inpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov;41:101139.

Conflits d'intérêts

Les auteurs certifient qu'il n'y a aucun conflit d'intérêt avec une organisation financière concernant le sujet discuté dans le manuscrit.

AFFILIATIONS

1. Service d'Anesthésiologie, CHU UCL Namur (Godinne), Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgique
2. Service de chirurgie cardiovasculaire, thoracique et de transplantation pulmonaire, CHU UCL Namur (Godinne), Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgique

CORRESPONDANCE

DOCTEUR ALEXANDRE BOULANGER
Université Catholique de Louvain
CHU UCL Namur (Godinne)
Service d'Anesthésiologie
Avenue Dr Gaston Therasse 1
B-5530, Yvoir, Belgique.
alexandre.b.boulanger@student.uclouvain.be

Un effort sportif intense pas si anodin en pédiatrie

Emmy Hoornaert¹, Jean-Luc Hennecker¹, Simon Vandergugten², Nathalie Blavier¹, Véronique Maes¹

An intense sports effort not so harmless in pediatric patients?

Pyomyositis is an acute bacterial infection of skeletal muscles arising from transient bacteremia, commonly associated with *Staphylococcus aureus*. Owing to its higher frequency in tropical regions, the infection has earned itself the title of "tropical pyomyositis". However, it must be mentioned that the disease is no longer restricted to tropical regions, and its frequency is increasing worldwide. Obturator pyomyositis mimics other common infections involving this area like septic arthritis. Indeed lack of awareness of pyomyositis commonly leads to delays in both diagnosis and adequate treatment. Magnetic resonance imaging (MRI) is the best tool for diagnosing pyomyositis. Treatment consists of bed rest, antibiotics, percutaneous drainage, as well as surgical intervention, depending on diagnostic delay and extension of the infection.

KEY WORDS

Obturator Pyomyositis, physical effort, children, Immunocompetent

La pyomyosite est une infection bactérienne musculaire aiguë survenant à la suite d'une bactériémie (souvent associée au *Staphylococcus aureus*). Son incidence est plus élevée dans les pays tropicaux, raison pour laquelle elle est parfois dénommée "pyomyosite tropicale". Notons que son incidence mondiale augmente et n'est plus restreinte à ces pays.

La symptomatologie de la pyomyosite de l'obturateur est souvent confondue avec celle d'autres pathologies notamment de l'arthrite septique. Le manque de connaissances actuel sur la pyomyosite mène souvent à un délai diagnostique et thérapeutique. L'IRM est le meilleur outil diagnostique. Le traitement se base sur le repos, une antibiothérapie et, selon évolution, un drainage percutané ou chirurgical dépendant du délai diagnostique et de l'extension de l'infection.

What is already known about the topic?

- Classical infection in tropical regions
- Any muscular group can be affected
- *Staphylococcus aureus* is the most common causal agent found
- MRI is the best tool for diagnosis

Que savons-nous à ce propos ?

- Infection courante dans les pays tropicaux
- Atteinte possible de l'ensemble des régions musculaires
- Germe principal : les bactéries Gram positif et principalement le *Staphylococcus aureus*
- Examen de choix : IRM

What does this article bring up for us?

- Incidence of obturator pyomyositis is most likely underestimated
- Non-immunocompromised patients can also be affected
- Unusual physical efforts can induce pyomyositis

Que nous apporte cet article ?

- Sous-estimation probable de l'incidence de la pyomyosite de l'obturateur
- Atteinte possible des personnes non immunodéprimées
- Induction possible par un effort physique inhabituel et intense

INTRODUCTION

La pyomyosite est une infection bactérienne aiguë des muscles squelettiques résultant d'une bactériémie transitoire. Elle se manifeste souvent par une sensibilité locale du muscle associée à de la fièvre. L'agent pathogène le plus souvent incriminé est le *Staphylococcus aureus*. L'incidence de la pyomyosite augmente dans le monde entier, autant chez les enfants que chez les adultes, et n'est plus limitée aux régions tropicales, comme l'ont montré des études récentes (1,2).

La majorité des patients atteints de pyomyosite présentent des facteurs prédisposants tels qu'une déficience immunitaire, des infections concomitantes (la pyomyosite étant la conséquence des foyers emboliques de la bactériémie), une malnutrition ou l'injection de drogues. Un facteur de risque peu connu est l'effort physique intense.

L'objectif de cet article est d'attirer l'attention sur cette infection peu fréquente et de faire une revue de la littérature sur la pyomyosite et en particulier la pyomyosite obturatrice. En effet, la méconnaissance de cette affection entraîne souvent un délai diagnostique et thérapeutique.

VIGNETTE CLINIQUE

Un patient de huit ans se présente au sein de notre service d'urgences dans un contexte de boiterie du membre inférieur droit évoluant depuis 3 jours, accompagnée de fièvre. Cette boiterie a débuté à la suite d'un effort sportif intense. En effet, l'enfant a été contraint de courir durant deux heures au cours de sport à l'école. L'examen clinique montre une attitude spontanée de la hanche droite en flexion et une diminution de l'ensemble des amplitudes articulaires. Le patient présente un léger surpoids et n'a pas l'habitude de faire beaucoup de sport. Le reste de l'examen clinique est normal hormis la présence d'un souffle cardiaque systolique de 2/6 non connu. Aucune porte d'entrée n'est mise en évidence.

Le bilan complémentaire met en évidence au niveau biologique une hyperleucocytose neutrophile (globules blancs à $10\,700$ cellules/mm³ et 78% de neutrophiles) et un syndrome inflammatoire (CRP 90mg/L). Sur le plan radiologique, les radiographies simples de la hanche droite et de la colonne lombaire n'objectivent aucune anomalie significative (Figure 1). Les échographies de la hanche droite et de l'abdomen sont normales également. Le bilan est complété par une IRM de la hanche droite et de la colonne lombaire qui met en évidence une myosite des muscles adducteurs, des muscles obturateurs interne et externe et du carré fémoral droits. Un abcès intramusculaire de 26,8 mm situé à côté de la branche ischio-pubienne est également présent mais jugé non ponctionnable vu la petite taille ainsi qu'une petite quantité d'ascite sur le plancher pelvien (Figures 2-3).

FIGURE 1. RX de face de la hanche droite : normale



FIGURE 2.



IRM : myosite des muscles adducteurs, de l'obturateur interne et externe et du carré fémoral et petit abcès intramusculaire de 26,8 mm situé à côté de la branche ischio-pubienne

FIGURE 3.



IRM : myosite des muscles adducteurs, de l'obturateur interne et externe et du carré fémoral et petit abcès intramusculaire de 26,8 mm situé à côté de la branche ischio-pubienne

Les hémocultures prélevées reviennent positives pour un *Staphylococcus aureus* résistant à l'érythromycine et à la clindamycine, multisensible pour le reste. Une antibiothérapie par ceftriaxone est initiée avec, par la suite, un relais ciblé par oxacilline.

Par ailleurs, devant la présence du souffle cardiaque, ce patient bénéficie d'une échographie cardiaque qui ne révèle aucun signe d'endocardite. Au vu d'un antécédent de pneumonie bactérienne, un bilan immunitaire est aussi réalisé. Celui-ci revient normal.

L'évolution est marquée par une amélioration rapide de l'état général du patient. La fièvre disparaît dans les 72 heures après le début de l'antibiothérapie. L'examen clinique montre une amélioration progressive des amplitudes articulaires de la hanche. Les hémocultures de contrôle reviennent négatives après une semaine. Les antibiotiques intraveineux sont poursuivis jusqu'à la normalisation de la CRP et la disparition de l'abcès, c'est-à-dire quatorze jours, avec un relais oral pour une durée de vingt-huit jours supplémentaires. Le patient ne conserve aucune séquelle de cette infection actuellement.

DISCUSSION

La pyomyosite est une infection bactérienne des muscles squelettiques souvent associée au *Staphylococcus aureus* (90% des cas dans les pays tropicaux et 70% dans les pays non tropicaux) ou au *Streptococcus pyogenes*. Parmi les germes pathogènes moins courants, on retrouve les streptocoques hors groupe A (Groupe B, G, streptocoque viridans, streptocoques faecalis, streptocoques species, pneumocoques) et les bacilles Gram négatif. Il s'agit d'une infection plus prévalente dans la région des tropiques, en particulier dans de nombreuses régions d'Afrique et du Pacifique Sud (3), d'où son nom de pyomyosite tropicale. Cependant, l'incidence de la pyomyosite est en augmentation mondialement et n'est plus limitée uniquement aux régions tropicales, et ce, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Mais, il n'est pas certain que cette augmentation soit réelle ou qu'elle résulte d'une meilleure accessibilité à l'IRM.

Les facteurs de risque courants de la pyomyosite sont l'immunodéficience, les traumatismes et la malnutrition. Il est bien connu que la pyomyosite est plus fréquente chez les patients immunodéprimés. Cependant, des patients sains et sportifs peuvent également être atteints. Pour comprendre comment un effort sportif prédispose à la pyomyosite, il faut comprendre son étiologie. On pense que la pyomyosite peut être secondaire à une bactériémie transitoire, ce qui expliquerait pourquoi 30 à 60 % (4) des cas de pyomyosite sont multifocales et pourquoi elles sont si rares. Le foyer initial est rarement mis en évidence et lorsqu'il est diagnostiqué, on retrouve souvent des foyers dentaires. Normalement, les muscles striés sont très résistants aux épisodes de bactériémie. Cependant, les traumatismes musculaires à la suite d'un effort sportif induisent la formation d'un hématome et par conséquent apportent un supplément de fer au muscle et créent donc des conditions favorables à la croissance

bactérienne (5-6), le fer étant un nutriment favorable à sa croissance. D'autres études ont également suggéré que les récepteurs de fibronectine des cellules musculaires pourraient jouer un rôle majeur pour l'entrée des bactéries dans le muscle squelettique (1).

Les symptômes sont généralement de la fièvre avec des frissons associés à une douleur correspondant à une région musculaire. Les membres inférieurs sont fréquemment sollicités mais tous les groupes musculaires peuvent être concernés. La pyomyosite peut être divisée en trois stades cliniques (6). Le premier stade étant décrit comme le stade d'invasion peut durer entre 1 et 10 jours. Au cours de ce stade, les patients présentent des douleurs locales, un gonflement, une faible fièvre et une légère hyperleucocytose. Le deuxième stade survient 10 à 21 jours après l'apparition des premiers symptômes et les patients présentent une aggravation de la douleur musculaire, un œdème et la formation d'un abcès. Enfin, le troisième stade survient si aucune antibiothérapie préalable n'a été entamée et est marqué par une dissémination systémique à partir du foyer profond infecté, pouvant entraîner un choc septique ou des foyers d'infection secondaires comme une endocardite, une péricardite, un embole septique, une insuffisance rénale aiguë et le décès du patient. La plupart des patients se présentent avec une maladie de stade 2 ou 3 (4). Néanmoins, chez les enfants, les stades 1 et 2 peuvent se confondre comme ce fut le cas de notre patient.

Dans les cas de pyomyosite obturatrice, les patients se présentent généralement avec une triade de fièvre, de douleurs au niveau de la hanche, de la cuisse ou de l'abdomen et une boiterie. Les manifestations externes dépendent du fait que le muscle concerné soit intra ou extrapelvien. Si un muscle extrapelvien est impliqué, on peut observer des signes externes tels qu'une inflammation ou de la chaleur ou une sensibilité locale contrairement à une localisation intrapelvienne où la symptomatologie est plus frustrée et dépendante des organes adjacents impliqués (douleurs abdominales...)

Dans les pyomyosites obturatrices, la rotation externe de la hanche est généralement plus douloureuse que la rotation interne, contrairement aux douleurs provenant de l'articulation de la hanche comme une arthrite. Les patients présentent souvent une position antalgique en flexion de la hanche. Les rotations de la hanche sont la plupart du temps préservées pendant les premiers jours, suivies les jours d'après d'une restriction de l'amplitude des mouvements. Le degré de restriction de la mobilité de la hanche dépend de la proximité des muscles sollicités par rapport à l'articulation et de la présence ou non d'un épanchement intra-articulaire.

Une revue de la littérature ne rapporte que peu de cas de pyomyosite obturatrice. Garcia-Mata *et al.* n'ont répertorié en 2013 que 30 cas dans une revue de la littérature et ont eux-mêmes rapporté 5 cas sur la période de 2004 à 2006 (4). Bodman *et al.*, dans une étude publiée en 2017, ont rapporté 80 cas en analysant également la littérature (7). Cette pathologie étant difficile à diagnostiquer dans cette région, surtout à son premier stade, elle est souvent

confondue avec d'autres pathologies telles qu'une arthrite septique, une ostéomyélite, une cellulite, une contusion, un hématome, un néoplasme, une fasciite nécrosante... Près de 60 % des cas de pyomyosites obturatrices signalées sont diagnostiqués initialement comme une arthrite septique (8). Nous pouvons donc suggérer qu'un certain nombre d'autres cas ont été avortés par des antibiothérapies empiriques. L'incidence de la pyomyosite obturatrice est donc largement sous-estimée (4). Mignemi *et al.* ont reporté que la pyomyosite obturatrice serait deux fois plus fréquente que l'arthrite septique chez les enfants qui se présentent avec une hanche douloureuse et de la fièvre (9).

Les examens complémentaires qui nous aident à établir le bon diagnostic comprennent les examens radiologiques et les analyses sanguines et bactériologiques.

Les résultats biologiques ne sont pas spécifiques mais peuvent révéler des marqueurs inflammatoires élevés (VS et CRP) en fonction du délai diagnostique. Ovadia *et al.* (10) et Garcia Mata *et al.* (4) suggèrent que la CRP est le paramètre le plus sensible dans le suivi de l'évolution de la maladie et de sa réponse au traitement. La numération des globules blancs augmente souvent 24 à 48 heures après le début des symptômes. Les hémocultures sont souvent négatives : 10 % des cas tropicaux et 35 % des cas tempérés sont positifs. Cette différence entre les pays peut être expliquée par la divergence des cas entre les pays tropicaux et tempérés. Des études comparant les cas des pays tropicaux aux pays tempérés ont démontré que dans les pays tropicaux, les patients étaient la plupart du temps des patients en bonne santé sans facteurs prédisposants alors que dans les pays tempérés, les patients ont plus souvent des facteurs prédisposants (diabète, immunodéficience). Le staphylocoque doré est également davantage retrouvé dans les pays tropicaux alors que dans les régions tempérées on retrouve davantage de bacilles Gram négatifs (1). En cas d'hémoculture négative, le drainage de l'abcès permet dans la plupart des cas d'identifier l'agent pathogène. Il est donc primordial avant d'instaurer une antibiothérapie, de s'assurer qu'il y ait du liquide à ponctionner à l'imagerie. Si aucune culture n'est disponible, le *Staphylococcus aureus* doit être considéré comme le germe causal le plus fréquent. Il faut néanmoins s'assurer qu'il n'y ait pas de facteurs de risque de *Méthicillin-Résistant Staphylococcus Aureus* dans les antécédents personnels ou familiaux nécessitant alors de faire des dépistages et une adaptation de l'antibiothérapie empirique.

L'imagerie est l'outil le plus utile pour le diagnostic de la pyomyosite, à la fois pour identifier sa localisation mais aussi pour le diagnostic différentiel.

La radiographie simple doit être réalisée à la recherche d'une fracture ou une ostéolyse (infectieuse, tumorale...). Si l'enfant présente des symptômes suggérant un épanchement intra-articulaire ou un abcès musculo-squelettique, il doit bénéficier en première intention d'une échographie. Celle-ci a une bonne sensibilité mais une spécificité moindre par rapport au CT scan et à l'IRM et peut ne pas mettre en évidence de petites lésions. De plus, elle

ne localise généralement pas les abcès dans les muscles obturateurs. Par conséquent, une échographie négative en présence de fièvre et/ou de signes d'infection locale est une indication de réaliser une IRM qui est la technique optimale pour le diagnostic de la pyomyosite (11, 12). C'est une technique très sensible pour les inflammations musculo-squelettiques et elle peut localiser avec précision l'étendue de l'atteinte dans les tissus. Sa sensibilité varie de 88 à 100 % selon les études et sa spécificité est de 75 à 100 %. Elle permet de révéler une inflammation à des stades précoces avant la formation d'un abcès franc. Lors d'une pyomyosite, l'IRM montre une hyperintensité sur les séquences T2 et un signal intermédiaire sur les séquences T1. Trussen *et al.* ont recommandé que l'IRM soit la méthode d'imagerie de choix pour le bassin dans la mesure du possible (13).

Une prise en charge médicale par antibiothérapie intraveineuse (cloxacilline, vancomycine, gentamycine, céphalosporines de troisième génération ou clindamycine) (4) et un alitement strict peuvent être suffisants pour traiter une pyomyosite et en particulier dans les cas peu évolués (grade 1). La durée de l'antibiothérapie totale dépend de la normalisation clinique et radiographique ainsi que de la normalisation de la CRP. Un relais oral peut être envisagé si l'ensemble des critères suivants sont validés : le patient est afébrile depuis au moins 48 heures, les hémocultures se négativent, il n'y a pas de germes virulents tels que *MRSA* ou *Salmonella*, il n'y a pas de complications tels que des embolies septiques à distance, il y a une diminution de la CRP d'au moins 30% par rapport à la valeur maximale et enfin il doit y avoir une amélioration de la symptomatologie clinique avec une diminution de l'inflammation locale. Une antibiothérapie ciblée peut être envisagée dès qu'un germe est identifié. Si le traitement antibiotique n'est pas totalement efficace ou s'il y a formation d'un abcès, un drainage percutané guidé par échographie ou CT-scan doit être envisagé. Le drainage est un moyen thérapeutique efficace, mais permet également un diagnostic microbiologique, surtout lorsque les hémocultures sont négatives. Dans les cas d'infection profonde, étendue ou avec nécrose, une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

Lorsqu'elle est traitée correctement et rapidement, la pyomyosite se résout généralement sans séquelle. Cependant, lors d'un diagnostic tardif, elle peut évoluer vers le troisième stade et entraîner de graves complications. La mortalité due à la pyomyosite a été reportée jusqu'à 10 % dans une étude de cohorte rétrospective dans un pays tropical comme l'Inde (14). Crum *et al.* en 2004 ont montré qu'il y avait peu de différence de mortalité entre les pays tropicaux et les pays tempérés. Dans leur revue de cas, ils estimaient la mortalité à 1% dans les pays tropicaux et à 4% dans les pays tempérés. Cette légère différence était due au fait qu'il y avait davantage de patients avec des facteurs prédisposants au niveau des pays tempérés. Des infections récurrentes ont été décrites chez des patients immunodéprimés.

En conclusion, une boiterie fébrile ne doit pas toujours nous faire penser qu'à une arthrite septique. Un large

diagnostic différentiel doit être évoqué. L'effort physique intense est un facteur prédisposant souvent méconnu de la pyomyosite. L'IRM est l'imagerie de choix pour son diagnostic. Le traitement consiste en un alitement, une antibiothérapie intraveineuse, un drainage percutané et une intervention chirurgicale en fonction du délai diagnostic et de l'étendue de l'infection. Un diagnostic et une prise en charge rapides permettent d'obtenir un bon pronostic sans séquelle.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Face à une boiterie fébrile, nous évoquons souvent en première intention une arthrite septique. Cependant, un large diagnostic différentiel devrait être évoqué dans certains cas. Dans le décours d'un effort sportif intense et si la clinique articulaire est douteuse, il est primordial de penser à une pyomyosite. Une résonnance magnétique doit être demandée lorsque l'échographie est négative et la clinique hautement suggestive ainsi qu'au minimum deux hémocultures avant d'entamer le traitement antibiotique empirique large spectre intraveineux. Un diagnostic rapide de pyomyosite et un traitement adéquat mènent à une évolution plus favorable.

RÉFÉRENCES

1. Crum Nancy. Bacterial pyomyositis in the United states. *Am J Med.* 2004; 117:420.
2. Moriarty P, Leung C, Walsh M. Increasing pyomyositis presentations among children in Queensland, Australia. *Pediatric Infect Dis J.* 2015; 34:1.
3. Khoshhal K, Hamdy MA, Rayan A. Primary obturator internus and obturator externus pyomyositis. *Am J Case Rep.* 2013; 14: 94-98.
4. Garcia- Mata S Hidalgo- Ovejero A, Esparza-Estaun J. Primary obturator-muscle pyomyositis in immunocompetent children. *J Child Orthop.* 2012; 6(3) : 205-215.
5. Chauhan S, Jain S, Varma S *et al.* Tropical pyomyositis (myositis tropicans): current perspective. *Postgrad Med J.* 2004; 80:267.
6. Amoozgar Behzad, Kaushal Varn, Garsondiya Bhaveshkumar Garsondiya. Primary pyomyositis: Contact Sports as the Rare Risk Factors. *Case Rep.. Infect Dis.* 2019 : 1-2.
7. de Bodman C, Ceroni D, Dufour J, Crisinel PA Zambelli, PY. Obturator externus abscess in a 9-year-old child, a case report and literature review. *Medicine.* 2017; 96: 9.
8. King RJ, Laugharne D, Kerslake RW, Holdsworth BJ. Primary obturator pyomyositis: a diagnostic challenge. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85: 895-898.
9. Mignemi ME, Menge TJ, Cole HA, *et al.* Epidemiology, diagnosis, and treatment of pericapsular pyomyositis of the hip in children. *J Pediatr Orthop.* 2014; 34:316-25.
10. Ovidia D, Ezra E, Ben-Sira L, Kessler A, Bickels J, Keret D, *et al.* Primary Pyomyositis in children: a retrospective analysis of 11 cases. *J Pediatr Orthop B.* 2007; 16: 153-159.
11. Jaramillo D Treves ST, Kasser JR *et al.* Osteomyelitis and septic arthritis in children: appropriate use of imaging to guide treatment. *Am J Roentgnol.* 1995; 165(2): 399-403.
12. Bickels J, Ben Sira L, Kessler A, Wientroub S. Primary Pyomyositis. *J Bone Joint Surg.* 2002; 84-A: 2277-86.
13. Trusen A, Beisert M, Schultz G *et al.* Ultrasound and MRI features of pyomyositis in children. *Eur Radiol.* 2003; 13: 1050-55.
14. Sharma A, Kumar S, Wanchu A, *et al.* Clinical characteristics and predictors of mortality in 67 patients with primary pyomyositis : a study from North India. *Clin Rheumatol.* 2010; 29:45.

AFFILIATIONS

¹ Département de pédiatrie générale, Clinique Notre Dame de Grâce, Gosselies, Belgique

² Département d'orthopédie pédiatrique, Clinique Notre Dame de Grâce, Gosselies, Belgique

CORRESPONDANCE

DR. EMMY HOORNAERT
emmy.hoornaert@student.uclouvain.be



NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION
DE CONTENUS SCIENTIFIQUES

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL WRITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

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



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

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

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs

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

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

- Cas cliniques

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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



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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

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

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

ARTICLE SUBMISSION

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

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

PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

ARTICLES

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

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

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

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

It will include

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

GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

REFERENCES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

EXPANDING HORIZONS IN MULTIPLE MYELOMA



The landscape of treatments for your patients has shifted over the past number of years.

Despite this, a significant unmet need remains for your patients with relapsed/refractory multiple myeloma. At Janssen we are committed to continued research with the hope to expand the possibilities for patients.

© Janssen-Cilag B.V. – CP-208698 – 02-feb-2021
© Janssen-Cilag NV – CP-208698 – 02-feb-2021 – v.w.r Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beersse

Janssen-Cilag B.V.
Janssen-Cilag NV

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

SILDENAFIL AB

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

TADALAFIL AB

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

RANOMAX

400 microgrammes gélules à libération prolongée

SILODOSIN AB

4 mg et 8 mg gélules

DUTASTERIDE AB

0,5 mg capsules molles

DUTASTERIDE/ TAMSULOSINE HCL AB

0,5 mg / 0,4 mg gélules

SOLIFENACINE AB

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés